

## LÁCTEOS Y ENFERMEDAD RENAL

Camila Pierart Z.<sup>1</sup> y Karen Basfi-fer O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Child Study Center, Escuela de Medicina, Universidad de Yale. New Haven, Connecticut, USA

<sup>2</sup>Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

### Resumen

La incidencia de enfermedad renal va en aumento a nivel mundial, por lo que es objeto de estudio en muchos aspectos, siendo uno de ellos la nutrición, principalmente el estado nutricional y el consumo de proteínas. Las proteínas son esenciales para el normal funcionamiento del organismo. Su consumo excesivo, especialmente en personas con algún grado de daño renal, puede influir directamente en la función renal desencadenando un daño progresivo e irreversible. Una de las principales indicaciones nutricionales en individuos con enfermedad renal es la dieta hipoproteica, destinada a prevenir o enlentecer la progresión del daño renal. Es posible observar una evolución con respecto a esta recomendación, siendo la hipótesis actual que tanto la cantidad como la fuente de las proteínas son importantes y que incluso algunas proteínas de origen animal, como los lácteos, pueden tener un efecto protector sobre el riñón. Los resultados de los estudios que analizan esta relación son controversiales y los mecanismos no están del todo claros. Existe consenso en que una dieta restringida en proteínas (0,6-0,8 g/kg de peso corporal/día) con un aporte de 50% de proteínas de alto valor biológico, como las aportadas por los productos lácteos, es segura y satisface las necesidades nutricionales de los pacientes con daño renal. Los lácteos se han transformado en foco de investigación por sus efectos positivos a nivel metabólico.

#### Palabras claves:

Enfermedad renal, lácteos, péptidos bioactivos, proteínas, restricción proteica.

### 1. Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de alteraciones estructurales y funcionales del riñón presentes por más de 3 meses con repercusiones en la salud [1]. Se estima que afecta entre el 5 y el 13% de la población

mundial [2], con una tendencia al alza [3]. La (Tabla 1) muestra la clasificación utilizada actualmente para definir las etapas de la enfermedad renal [4]. Desde el punto de vista nutricional, uno de los macronutrientes de mayor interés en la enfermedad renal son las proteínas. En la década de los 20 se publicaron los primeros estudios que mostraron la relación positiva entre las pro-

teínas de la dieta y el aumento en la excreción de urea en la orina [5]. Luego, en los años 30, esta conclusión se vio reforzada por otros estudios que mostraron la asociación entre el alto consumo de proteínas y el aumento en la excreción renal de creatinina y urea a través del aumento

de la filtración glomerular [6]. Más tarde, en los años 80 se demostró en modelos animales que la ingesta elevada de proteínas tenía como consecuencia el aumento de la presión y de la filtración glomerular lo que provocaba daño renal progresivo [7].

Categoría	Filtración glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Definición
1	Mayor 90	Normal o aumentado
2	60 – 89	Reducción leve
3 <sup>a</sup>	45 – 59	Reducción leve a moderada
3 <sup>b</sup>	30 – 44	Reducción moderada a severa
4	15 – 29	Reducción severa
5	Menor 15	Falla renal

**Tabla 1.** Clasificación para definir las etapas de la enfermedad renal. Extraído de las guías clínicas de la Sociedad Internacional de Nefrología (2013).

En seres humanos los resultados han sido similares: el consumo elevado de proteínas produce un aumento del tamaño del riñón, del flujo sanguíneo renal y de la presión intraglomerular, secundarios a una mayor tasa de filtración glomerular [8,9]. Estos cambios hemodinámicos están destinados a aumentar la excreción urinaria de productos de desechos provenientes del metabolismo proteico y, al mismo tiempo, aumentar la excreción de proteínas, lo que genera daño glomerular, esclerosis y deterioro de la función renal [10]. El potencial mecanismo de estos cambios estaría relacionado con el efecto directo de las proteínas a nivel glomerular a través de su participación en la apoptosis de podocitos y de la atrofia de las células tubulares [11,12].

En 1984 Rossman publicó los resultados de los primeros estudios prospectivos sobre el efecto positivo de la restricción proteica en la disminución de la progresión del daño renal en seres humanos después de 2 años de seguimiento [13]. En los últimos años, estudios poblacionales han mostrado resultados contradictorios, mientras algunos han asociado la dieta alta en proteínas con aumento de la filtración glomerular y de la proteinuria tanto en sujetos sanos [14] como en aquellos con daño renal subclínico [15,16], otros

autores no han encontrado esta relación [16,17]. En resumen, está establecido que un exceso de proteínas tiene un efecto negativo sobre la salud renal en individuos con algún grado de compromiso de la función, por lo que la restricción del consumo de proteínas se justifica como parte de las indicaciones iniciales en el momento del diagnóstico de la insuficiencia renal.

La desnutrición, especialmente proteica, es común en las personas con ERC. Se estima una prevalencia de 20 a 45% en niños y 31% en adultos, incluyendo pacientes con y sin terapia de sustitución [18]. La disminución del consumo de proteínas y el aumento del catabolismo proteico, secundario a la inflamación sistémica, acidosis metabólica y aumento del gasto energético son factores claves en el desarrollo de esta complicación. Las consecuencias, además del deterioro nutricional y las complicaciones que esta origina, son la perpetuación y avance progresivo del daño renal [19], el aumento en la morbimortalidad y un deterioro de la calidad de vida de los pacientes [18,20]. Es fundamental que el paciente con insuficiencia renal mantenga un estado nutricional adecuado, lo que implica una evaluación, indicación y seguimiento de la dieta y sus efectos en forma continua.

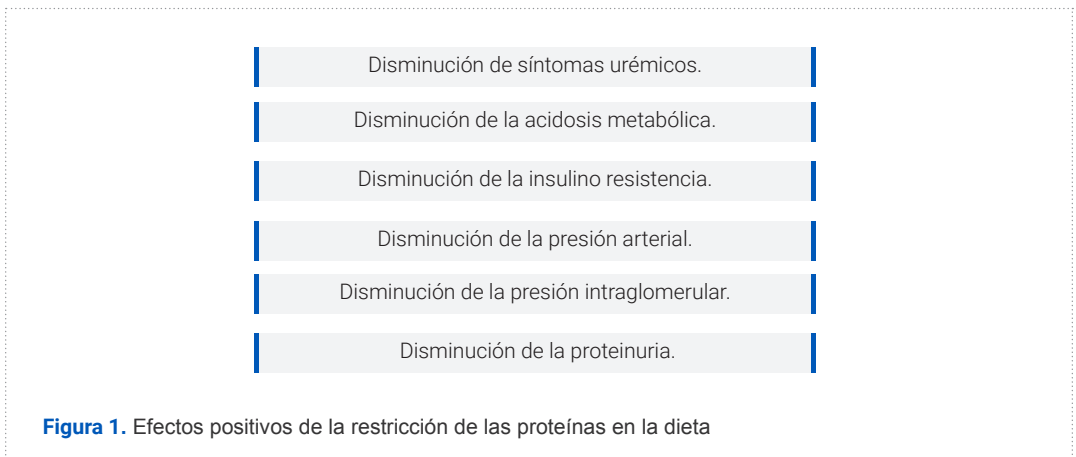
¿Cuánto es la restricción necesaria? La discusión sobre la cantidad de proteínas que debe consumir un paciente con daño renal escapa de los objetivos de este capítulo, pero como dato vamos a decir que existe consenso en que una dieta restringida en proteínas (0,6-0,8 g/kg de peso corporal/día) con un aporte de, al menos, el 50% de proteínas de alto valor biológico, como las aportadas por los lácteos, huevos y carnes, es segura y satisface las necesidades nutricionales de los pacientes con daño renal.

¿Son todas las proteínas iguales? Aparentemente no. La diferencia en los efectos de las proteínas de distintas fuentes sobre el riñón es un foco de estudio en la actualidad y, aunque las conclusiones de las publicaciones son contradictorias, la mayor parte de la información apunta al potencial efecto positivo sobre la salud renal de las proteínas de distinto origen, entre los cuales se encuentran los productos lácteos.

El consumo de proteínas de origen vegetal ha demostrado tener un menor efecto sobre la progresión del daño renal en comparación con las de origen animal. En pacientes con nefropatía diabética, la sustitución de las proteínas de origen animal por otras de origen vegetal se asocia

a una disminución de la proteinuria y disminución del daño renal [21].

De las fuentes de proteínas de origen animal, las carnes rojas son las que han demostrado mayor asociación con deterioro de la función renal. En un estudio que involucró un seguimiento por 21 años se observó un aumento del 13% en la incidencia de daño renal en el grupo con alto consumo de alimentos que aumentan la carga ácida sobre el riñón, lo que incluye las carnes rojas [22]. Este aumento en la producción de ácidos tiene un efecto directo sobre el riñón generando a largo plazo cambios en la tasa de filtración glomerular y aumento de la proteinuria. Las proteínas provenientes de las carnes blancas como el pollo y pescado, el huevo y los productos lácteos parecen tener un efecto mucho menor sobre la función renal [23], incluso en algunos casos se les ha atribuido un efecto protector. Los productos lácteos son una fuente importante de proteínas de buena calidad, vitaminas y minerales para el ser humano y en esta oportunidad nos enfocaremos en sus efectos sobre el riñón. La **(Figura 1)** muestra los efectos positivos de la restricción de las proteínas en la dieta



## 2. Lácteos en enfermedad renal crónica

Existe abundante evidencia que relaciona el consumo de lácteos con la disminución del riesgo y progresión del daño renal en adultos

[24-26]. Al respecto, los mecanismos a través de los cuales los lácteos pueden participar en la protección de la salud del riñón no están del todo claros. Se han identificado algunos componentes de la leche que actúan como protectores de la salud renal a través del control metabólico

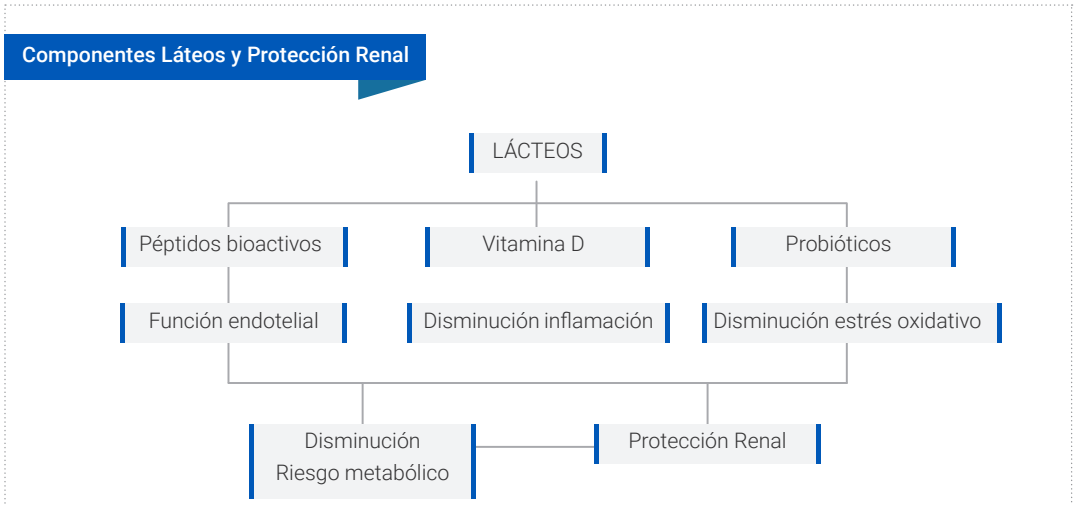
y otros mecanismos no metabólicos.

La hiperfosfemia es uno de los principales factores que contribuyen a la descompensación de las personas que presentan ERC, siendo un factor de riesgo de morbimortalidad, especialmente en pacientes con terapia de reemplazo. La retención de fósforo está presente desde las primeras etapas de la ERC por lo que la restricción en el consumo, uno de los pilares para su tratamiento, debe ser iniciada precozmente. Los alimentos con alto contenido de proteínas son, al mismo tiempo, las fuentes principales de fósforo. Por esto se creó el índice de relación entre el contenido de fósforo (mg)/proteína (g) de un alimento de manera que resulte más sencilla la indicación de una dieta baja en fósforo y con el mejor aporte proteico posible. La clara de huevo tiene una relación fósforo/proteína de 1,42 mg/g que es considerada la relación ideal, y el rango recomendado es entre 10 y 16 mg/g. La leche parcialmente descremada, tiene la proporción más baja entre los productos lácteos [27].

La hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son los principales factores

de riesgo de daño renal crónico [28,29] y dan cuenta de un aumento del 40-80% del riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica [30,31]. En un meta-análisis, Ralston y cols. 2010, en un meta-análisis concluyó que el consumo de productos lácteos se asocia a un 13% de reducción de hipertensión arterial [32] y del riesgo de daño renal [33], siendo los lácteos bajos en grasa los que tienen un beneficio mayor [32,33]. Sin embargo, una revisión sistemática de ensayos clínicos concluyó recientemente que esta asociación era débil o no existía [34]. Otros estudios han concluido que el consumo de más de 2 porciones de lácteos bajos en grasa al día se asocia a una reducción entre 2 y 15% del riesgo de diabetes tipo 2 [35,36]. La figura 2 presenta los diferentes componentes lácteos relacionados con protección renal.

El solo control de la presión arterial y la diabetes implica necesariamente la disminución del riesgo de enfermedad renal crónica, por lo que cualquier factor que contribuya a disminuir el riesgo o mejorar su control va a resultar beneficioso para la salud renal.



**Figura 2.** Los lácteos proporcionan nutrientes esenciales y son una buena fuente de hidratos de carbono, proteínas de alto valor biológico, grasas, vitaminas y minerales. Entre estos compuestos, a los que se les ha atribuido tener efecto sobre el riñón y la prevención/enlentecimiento de la progresión de

la enfermedad renal son los péptidos bio-activos, la vitamina D y los probióticos, que participan en la regulación de la función endotelial, disminución de la inflamación y control del estrés oxidativo. Todos ellos son factores que son parte del origen y desarrollo de la enfermedad renal.

### 3. Vitamina D: ¿Se beneficia el riñón con la fortificación y la suplementación?

El principal rol de la vitamina D es la mantención de la salud ósea en todas las etapas de la vida. Pero, esta vitamina no es solo un nutriente, también es considerada una hormona con efectos paracrinos y autocrinos, que participa en una gran cantidad de procesos fisiológicos importantes y que la involucran en el desarrollo de enfermedades como el cáncer, trastornos en los lípidos y enfermedad cardiovascular, entre muchas otras [37]. La vitamina D es la única vitamina que puede ser sintetizada por el organismo, por efecto de la luz solar sobre la piel. Son pocos los alimentos que de forma natural contienen vitamina D y estos son principalmente los peces grasos (salmón, atún, sardinas, entre otros) y los huevos, pero en cantidades que no alcanzan a cubrir los requerimientos diarios recomendados (400 - 1000 UI/día según etapa de la vida). Por lo tanto, la exposición solar y el consumo de alimentos fortificados, como los lácteos, son los principales factores que influyen en la mantención adecuada de los niveles plasmáticos de vitamina D.

La fortificación de leche con vitamina D se inició a principios de siglo 20 en países como Inglaterra y Estados Unidos con la finalidad de prevenir el raquitismo en los niños. En la actualidad en algunos países es obligatoria la fortificación de la leche con esta vitamina, en una concentración mínima de 400 UI/L de leche. Derivados de la leche como el queso y el yogurt son una fuente menor de vitamina D. Varios estudios que incluyen seguimiento a largo plazo han demostrado el beneficio que tiene para la salud la fortificación de los alimentos, especialmente de la leche [38]. El déficit de vitamina D es prevalente en la población, especialmente en los pacientes con enfermedad renal. Más del 80% de los pacientes con insuficiencia renal tienen algún grado de déficit de vitamina D, que aumenta en forma paralela a la disminución de la función renal [39], por lo que

el aporte de vitamina D a través de los alimentos fortificados y suplementos resulta fundamental durante todas las etapas de la enfermedad.

Específicamente sobre el riñón, los niveles plasmáticos bajos de vitamina D se han asociado con: i) hipertrofia renal, ii) pérdida de podocitos, iii) progresión de la glomeruloesclerosis, iv) fibrosis intersticial y v) albuminuria [40,41]. Estudios realizados en cohortes de personas con y sin daño renal previo han demostrado que existe una relación inversa e independiente entre los niveles de vitamina D y la presencia de albuminuria [2,42-44]. Además, el déficit de vitamina D resulta ser un factor predictivo de desarrollo de albuminuria a 5 años [45]. Actualmente se encuentra en curso un estudio que tiene como objetivo evaluar el efecto de la suplementación de Vitamina D y omega-3 en el riesgo de desarrollar algunas enfermedades y en el tratamiento de otras (Vitamina D and omega-3 trial, VITAL). Este estudio comenzó en 2010 y pretende continuar hasta el año 2020. Hasta ahora se han obtenido resultados de análisis de subgrupos, como es el caso de la nefropatía diabética en la que el uso de vitamina D oral disminuye la albuminuria en pacientes [46]. Sin embargo, aun no se conocen con certeza las vías a través de las cuales la vitamina D actuaría sobre el riñón. Algunos de los mecanismos que se han planteado son la participación en la regulación del sistema renina-angiotensina, de la insulina y de la inflamación [47,48]

#### 3.1. Sistema renina-angiotensina (SRA)

El SRA corresponde a una cadena de eventos que tienen como objetivo principal el control de la presión arterial. En modelos animales, la hiperfiltración secundaria a hipertensión glomerular induce la estimulación del SRA y el aumento de la producción de Angiotensina II a nivel local, lo que produce vasoconstricción de la arteriola eferente y aumento de la proliferación celular debido al incremento de citoquinas y factores de crecimiento circulantes que actúan directamen-

te sobre el riñón. Esto se traduce en un aumento del daño renal y una disminución de su función [49]. La vitamina D participa en la supresión de la transcripción del gen de la renina [50,51]. Niveles bajos de vitamina D se asocian con un aumento de los niveles plasmáticos de renina y, como consecuencia, de Angiotensina II [50]. El aumento de la Angiotensina II produce cambios destinados a regular la volemia y la presión arterial, así como también cambios histológicos y hemodinámicos en el riñón. Ambas vías van a resultar perjudiciales para la salud renal.

Los fármacos inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) son ampliamente indicados para el control de la hipertensión arterial. Su mecanismo de acción es inhibir la ECA por lo que frena el proceso en que la angiotensina I se transforma en angiotensina II. El uso de estos fármacos en pacientes con ERC y proteinuria persistente reduce, en forma significativa, la proteinuria independiente de la disminución de la presión arterial [52]. Este efecto es amplificado cuando se utiliza una combinación de inhibidores de la ECA y vitamina D, 2 µg/día [46,53,54]. En conclusión, a la luz del conocimiento actual, el uso de vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente de origen diabético, puede resultar en reno-protección. Si es usada en forma conjunta con fármacos inhibidores de la ECA, este efecto puede verse potenciado.

### 3.2. Insulina

Un porcentaje importante, 30-50%, de los pacientes con ERC tiene resistencia a la insulina [55]. Estudios realizados en animales han sugerido que este fenómeno está relacionado con una disminución en la señalización post receptor de insulina en los tejidos periféricos, principalmente en el músculo esquelético [56]. El origen de la falta de sensibilidad a la insulina en pacientes con ERC es multifactorial, principalmente asociado a la inflamación, estrés oxidativo, acidosis metabólica, déficit de vitamina D, toxinas microbianas, entre otros [55]. Uno de los factores que

se ha asociado a la presencia de resistencia a la insulina en pacientes con ERC es el déficit de vitamina D, que produciría efectos indirectos y directos sobre la secreción de insulina:

**a. Efectos indirectos:** Regulación del calcio. El hiperparatiroidismo presente en pacientes con ERC inhibe la secreción de insulina, a través del aumento de hormona paratiroidea circulante [57]. La secreción de insulina es mediada por mecanismos dependientes de calcio, por lo tanto, la regulación del calcio intra y extracelular a nivel de la célula  $\beta$  del páncreas influye directamente sobre la cantidad de insulina circulante. Esta regulación del calcio esta mediada por la vitamina D [58].

**b. Efectos directos:**

- Aumento de la secreción de insulina a través de la activación de la transcripción del gen de la insulina [59,60].
- Aumento de la sensibilidad periférica a la insulina a través de la estimulación de sus receptores periféricos y la activación de PPAR- $\gamma$  [61-63]. Con esto se produce la modulación del calcio intracelular, aumenta la expresión del gen de la insulina y mejora el transporte de glucosa.

La mayor parte de los estudios que existen en la actualidad con respecto a este tema son, en general, con un bajo número de participantes y con diseños que hacen difícil su comparación. Pero distintos meta-análisis han respaldado el hecho de que el déficit de vitamina D en pacientes con ERC se asocia a resistencia a la insulina, así como también el tratamiento con esta vitamina produce una disminución de la resistencia periférica a la insulina [56,58]. Estos efectos parecen estar presentes en personas con prediabetes y no así en aquellos con DM2 diagnosticada [64].

El exceso de insulina circulante tiene varios efectos directos sobre el riñón [65], entre los que destacan los efectos hemodinámicos (induce relajación de la arteriola aferente e hiperfiltración

glomerular) y los efectos no hemodinámicos (angiogénesis y la proliferación de las células mesangiales, lo que produce un cambio estructural progresivo del riñón y, a la larga, deterioro de la función).

### 3.3. Inflamación

La inflamación es el principal mecanismo patogénico involucrado en el desarrollo de la enfermedad renal, tanto aguda como crónica. El mecanismo exacto no es completamente conocido, pero está establecido que involucra: estrés mecánico sobre el glomérulo por hipertensión intracapilar, agresión química directa sobre componentes de la barrera de filtración glomerular, exposición de células tubulares a una alta concentración de proteínas y la secreción de diferentes citoquinas, quemoquinas y factores de crecimiento [66]. El proceso inflamatorio induce la formación de miofibroblastos y alteración de la arquitectura epitelial, provocando un daño tisular irreversible y, eventualmente, falla del órgano [66]. Algunas de las vías que se han implicado en este proceso son la activación del sistema NF- $\kappa$ B [67]; la vía del inflamosoma NLPR3 [66,67]; activación de interleuquinas, especialmente 6; y, factor de crecimiento transformador- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) [68]. Una gran cantidad de estudios han reportado la relación inversa entre un consumo adecuado de productos lácteos y la presencia de marcadores de inflamación, tanto en adultos sanos como adultos con sobrepeso y obesidad [69]. En adolescentes, los resultados han sido similares. Abreu y cols. 2019, reportó la relación inversa entre el consumo de lácteos, especialmente yogurt, y la concentración de IL-6 en adolescentes no obesos [70]. En este contexto, varios componentes de los lácteos (estudios *in vitro*), se han relacionado con este efecto antiinflamatorio, destacando:

**a.** Ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico) y media (ácido láurico): Reducción de IL-6, TNF  $\alpha$ , MCP-1

**b.** Ácidos grasos monoinsaturados: Disminución de IL-6, TNF  $\alpha$ , MCP-1, disminución de la expresión del gen de la resistina y aumento de la expresión del gen de la adiponectina.

**c.** Proteínas (caseína y proteínas del suero): Mejora marcadores de inflamación y estrés oxidativo.

El déficit de vitamina D tiene una correlación negativa con los niveles de inflamación en pacientes con enfermedad renal. Además, a medida que avanza la enfermedad, aumentan los marcadores de inflamación [71]. La vitamina D tiene efecto antiinflamatorio ya que participa en la inhibición de la acción de citoquinas proinflamatorias a través de la regulación de la activación del factor nuclear NF- $\kappa$ B e IL-6 [59], reduciendo así la activación de fibroblastos y la fibrosis renal [68]. Aun así, recientes meta-análisis han determinado que no existe evidencia suficiente para afirmar que la suplementación oral con vitamina D implique una mejoría en la inflamación renal [31,72].

## 4. Péptidos bioactivos

Un péptido bioactivo es un fragmento específico (2-20 aminoácidos) de una proteína que, al ser liberados de la proteína original, producen efectos positivos para la salud (Figura 3) [73]. La leche es considerada la principal fuente de péptidos bioactivos para el ser humano. Los péptidos derivados de la caseína (casokininas) [74] y los derivados de proteínas del suero (lactokininas) [75] han demostrado tener efecto antihipertensivo, a través de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina [76], la prevención de la disfunción endotelial y la remodelación vascular [77]. Así, el control de la presión arterial sería uno de los mecanismos a través de los que los péptidos bioactivos de la leche participarían en la prevención/progresión del daño renal.

Otro grupo de péptidos derivados de la caseína son las casomorfina. En modelos animales de nefropatía diabética la  $\beta$ -casomorfina-7, la casomorfina más estudiada, además del efecto sobre el control glicémico, produce una disminución de la glucosuria, albuminuria, creatinina sérica, plasma TGF- $\beta$ 1 [78]. El mecanismo de estos efectos

sería la disminución de la fibrosis intersticial y la hipertrofia renal. Otro efecto de las casomorfina es la reducción del estrés oxidativo, uno de los factores asociados al desarrollo de nefropatía. Esta reducción es secundaria a la activación de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa [79].



La caseína representa al 40% de las proteínas en la leche humana y 80% en la de vaca. Las subunidades de la caseína (alfa-beta-kappa) son expuestas a enzimas digestivas (pepsina, tripsina), enzimas proteolíticas y procesos de fermentación que resultan en la producción de una serie de pequeños péptidos con diferentes funciones.

## 5. Regulación de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal en pacientes con ERC ha sido bastante estudiada y, efectivamente, se ha encontrado la existencia de disbiosis que puede promover inflamación sistémica cró-

nica en la ERC [79]. En un estudio de Li y cols. 2019, que comparó microbiota de 50 pacientes con ERC contra controles sanos, encontró disminuida la *Akkermansia muciniphila* en pacientes con ERC en comparación con los sujetos sanos. Esta bacteria se encuentra también disminuida en personas con diagnóstico de diabetes y obesidad [80]. Los probióticos se han propuesto como una terapia adyuvante en la ERC. La FAO y la OMS definen los probióticos como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del sujeto". En este sentido, los lácteos pudieran ser un aporte a esta estrategia. Sin embargo, los efectos de las intervenciones con probióticos han sido inconsistentes, solo algunos han infor-



mado que la suplementación con probióticos disminuye el nitrógeno úrico en sangre (BUN), por lo que faltan estudios concluyentes. En pacientes con hemodiálisis por ejemplo, se ha observado un aumento en BUN después del tratamiento con probióticos. Un meta-análisis reciente [81] no mostró efectos consistentes de los probióticos sobre las toxinas urémicas. Finalmente, no se han demostrado efectos nocivos de probióticos en la ERC, sin embargo, no se recomienda la prescripción de probióticos como única intervención en estos pacientes. Se requieren otros estudios para evaluar si la combinación de probióticos con una dieta saludable, que contiene componentes como prebióticos y compuestos bioactivos, junto con un estilo de vida saludable, podría beneficiar al ecosistema intestinal y, en consecuencia, a los pacientes con ERC [82].

## 6. Conclusión

En este capítulo intentamos dar una visión general de la relación entre el consumo de productos lácteos y el riñón. Existe abundante evidencia, principalmente proveniente de estudios realizados *in vitro* e *in vivo* en modelos animales, que apoya la tesis de que los productos lácteos tienen un efecto protector de la función renal. En los últimos años se han sumado estudios clínicos, con muestras pequeñas y de corta duración, que han llegado a conclusiones similares. Este tema es amplio y aún hay un camino largo por recorrer para conocer con detalle los mecanismos de la relación lácteos y riñón, por lo que hay un vasto campo para investigar y desarrollar nuevos conocimientos.

## Referencias

1. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney International Supplements*. 2013; 3, 19–62.
2. De Nicola, L. y cols. Antiproteinuric effect of add-on paricalcitol in CKD patients under maximal tolerated inhibition of renin-angiotensin system: a prospective observational study. *BMC Nephrology*. 2012;13:150.
3. Hill, N. y cols. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7): e0158765.
4. Levin, A, Stevens P. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*. 2014;85:49–61.
5. Addis, T, Drury D. The rate of urea excretion: VII. The effect of various other factors than blood urea concentration on the rate of urea excretion. *J. Bio. Chem*. 1923;55:629-38.
6. Martin, W. y cols. Dietary protein intake and renal function. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2005;2:25.
7. Brenner, B. y cols. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N. Eng. J. Med*. 1982;307:652-59.
8. Cirillo, M. y cols. Population -based dose- response curve of glomerular filtration rate to dietary protein intake. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015;30:1156-62.
9. Aparicio, V. y cols. High protein diets and status in rats. *Nutr. Hosp*. 2013;28:232-37.
10. Ko, G. y cols. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2017;20:77–85.
11. Paired, A. y cols. Proteinuria Impairs podocyte regeneration by sequestering retinoic acid. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2013;24:1756-68.
12. Yamamoto-Nonaka, K. y cols. Cathepsin D in podocytes in important in the pathogenesis of proteinuria and CKD. *Am. Soc. Nephrol*. 2016;27:2685-2700.
13. Rosman, J. y cols. Prospective randomized trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet*. 1984;2:1291-96.
14. Frank, H. y cols. Effect of short term high protein compared with normal protein diets on renal hemodynamics and associated variables in healthy young men. *Am. J. Clin. Nutr*. 2009;90:1509-16.
15. Schwingshackl, L. and Hoffmann, G. Comparison of high vs normal/low protein diets on renal function in subjects without chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e97656.
16. Knight, E. y cols. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal function or mild renal insufficiency. *Ann. Intern. Med*. 2003;138:460-67.
17. Devries, M. y cols. Changes in kidney function do not differ between healthy adults consuming higher compared with lower or normal protein diets: A systematic Review and Meta-Analysis. *J. Nutr*. 2018;148:1760-75.

18. LoreMBER F. Malnutrition in chronic kidney disease. *Front. Pediatr.* 2018;6:161.
19. Zha, Y. and Qian, Q. Protein nutrition and malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients.* 2017;9.
20. Rysz, J. y cols. The effect of diet on the survival of patients with chronic kidney disease. *Nutrients.* 2017;9:495.
21. Bernstein, A. y cols. Are high protein, vegetable based diets safe for kidney function? A review of the literature. *J. Am. Diet Assoc.* 2017;107:644-50.
22. Osuna-Padilla, I. y cols. Carga ácida de la dieta; mecanismos y evidencia de sus repercusiones en la salud. *Nefrología.* 2019;39:343-54.
23. Lew, Q.J. y cols. Red meat intake and risk of ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;28:304-12.
24. Gopinath, B. y cols. Association between dairy food consumption and chronic kidney disease in older adults. *Sci. Rep.* 2016;20:39532.
25. Rebholz, C. y cols. DASH (Dietary Approches to Stop Hypertension) diet and risk of subsequent kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2016;68:853-61.
26. Eslami, O. and Shidfar F. Dairy products and chronic kidney disease: protective or harmful? A systematic review of prospective cohort studies. *Nutrition.* 2018;55-56:21-28.
27. Puchulu, M.B. y cols. Dietary phosphorus to protein ratio for the Mexican population with chronic kidney disease. *J. Am. Coll. Nutr.* 2019;38:247-58.
28. Eussen, S. y cols. Consumption of dairy foods in relation to impaired glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus: the Maastricht Study. *B. B. J. Nutr.* 2016;115:1453-61.
29. Shen, Y. y cols. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end stage renal disease in woman compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;55:66-76.
30. Gelber, R. y cols. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am. J. Kidney Dis.* 2005;46:871-880.
31. Wang, Y. y cols. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2008;73:19-33.
32. Ralston, R. y cols. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *J. Humans Hypertens.* 2012;26:3-13.
33. Haring, B. y cols. Dietary protein sources and risk of incident chronic kidney disease: Results from Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J. Ren. Nutr.* 2017;27:233-42.
34. Mendelian Randomization of Dairy Consumption Working Group. Dairy consumption, systolic pressure, and risk of hypertension: Mendelian randomization study. *BMJ.* 2017;356: j1000.
35. Mitri, J. y cols. Dairy intake and type 2 diabetes risk factors: A narrative review. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019;13:2879-87.
36. Herbert, G.G. y cols. Association of dietary protein and dairy intakes and change in renal function: results from the population based longitudinal Doetinchem cohort Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;104:1712-9.
37. Sami, A. and Abrahamsen, B. The latest evidence from vitamin D intervention trials for skeletal and non-skeletal outcomes. *Calcif. Tissue Int.* 2019 Sep 28. doi:10.1007/s00223-019-00616-y.
38. Jaaskela, T. y cols. The positive impact of vitamin D food fortification policy on vitamin D status is representative adult Finish populations: evidence from 11-y follow up based on standardized 25-hydrovitamin D data. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105:1512-20.
39. Jean, G. y cols. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients.* 2017;9:328.
40. Kuhlmann, A. y cols. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decrease podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotally nephrectomized rat. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004;286:F526-33.
41. Panichi, V. y cols. Effects of 1,25(OH)2D3 in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int.* 2001;60:87-95.
42. Agarwal, R. y cols. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:2823-28.
43. De Lorenzo, A. y cols. Oral paricalcitol as antiproteinuric agent in chronic kidney disease. *Nefrología.* 2013;33:709-15.
44. Schuster, A. y cols. Use of Paricalcitol as Adjunctive Therapy to Renin- angiotensin-aldosterone System Inhibition for Diabetic Nephropathy: A Systematic Review of the Literature. *Clin. Ther.* 2019; pii: S0149-2918.
45. Damasiewicz, M. y cols. Serum 25-Hydroxyvitamin D Deficiency and the 5-Year Incidence of CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2013;62:58-66.
46. De Zeeuw, D. y cols. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1543-51.
47. De Boer, I. y cols. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am. J. Kidney Dis.* 2007;50:69-77.
48. Isakova, T. y cols. Vitamin D Deficiency, Inflammation and Albuminuria in Chronic Kidney Disease: Complex Interactions. *J. Ren. Nutr.* 2011;21:pp:295-302.
49. Wennmann, D. y cols. The renin angiotensin aldosterone system in podocytes. *Semin. Nephrol.* 2012;32:377-84.
50. Lips, P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006;92:4-8.
51. Qiao, G. y cols. Analogs of 1,25-dihydroxyvitamin

- D3 as novel inhibitors of renin biosynthesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005;96:59-66.
52. Li, Y. y cols. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004;89-90:387-92.
  53. Parving, H. y cols. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:870-8.
  54. Mizobuchi, M. y cols. Combination Therapy with an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and a Vitamin D Analog Suppresses the Progression of Renal Insufficiency in Uremic Rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;18:1796-1806.
  55. Finch, J. y cols. Effect of combining an ACE inhibitor and a VDR activator on glomerulosclerosis, proteinuria, and renal oxidative stress in uremic rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012;302:F141-49.
  56. Spoto, B. y cols. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2016;311:F1087-108.
  57. DeFronzo, R. y cols. Insulin Resistance in uremia. *J. Clin. Invest.* 1981;67:563-568.
  58. Al-Shoumer, K. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus?. *World J. Diabetes.* 2015;6(8):1057-64.
  59. Maestro, B. y cols. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Cell. Biochem. Funct.* 2002;20:227-32.
  60. Calle, C. y cols. Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin receptor gene expression, insulin receptor number and insulin activity in the kidney, liver and adipose tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Molecular Biology.* 2008;9:65-76.
  61. Liu, W. y cols. Pleiotropic effects of vitamin D in chronic kidney disease. *Clin. Chim. Acta.* 2016;30:453:1-12.
  62. Gagnon, C. y cols. Effects of Combined Calcium and Vitamin D Supplementation on Insulin Secretion, Insulin Sensitivity and b-Cell Function in Multi-Ethnic Vitamin D-Deficient Adults at Risk for Type 2 Diabetes: A Pilot Randomized, Placebo-Controlled Trial. *PLoS ONE.* 2004;9:e109607.
  63. Dastorani, M. y cols. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018;16:94.
  64. Gulseth, H. y cols. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and insulin secretion in subjects with type diabetes and vitamin D deficiency. A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2017;40:872-78.
  65. Mak, R. Insulin and its role in chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2008;23:355-362.
  66. Andrade-Oliveira, V. y cols. Inflammation in Renal Diseases: New and Old Players. *Front. Pharmacol.* 2019;10:1192.
  67. Yang Y. y cols. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors. *Cell. Death Dis.* 2019;10:128.
  68. Arfian, N. y cols. Vitamin D Attenuates Kidney Fibrosis via Reducing Fibroblast Expansion, Inflammation, and Epithelial Cell Apoptosis. *Kobe J. Med. Sci.* 2016;62(2);E38-E44.
  69. Da Silva, and Rudkowska, I. Dairy nutrients and their effect on inflammatory profile in molecular studies. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015;59:1249-63.
  70. Abreu, S. y cols. Association of Dairy Product Consumption with Metabolic and Inflammatory Biomarkers in Adolescents: A Cross-Sectional Analysis from the LabMed Study. *Nutrients;* 2019;11:2268.
  71. Liu, C and Li, H. Correlation of the severity of chronic kidney disease with serum inflammation, osteoporosis and vitamin D deficiency. *Exp. Ther. Med.* 2019;17:368-72.
  72. Hu, C. and Wi, X. Effect of vitamin D supplementation on vascular function and inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ther. Apher. Dial.* 2019.
  73. Park, Y. and Nam, M. Bioactive peptides in milk and dairy: A review. *Korean J. Food Sci. An.* 2015;35:831-40.
  74. He, R. y cols. Evaluating Molecular Mechanism of Hypotensive Peptides Interactions with Renin and Angiotensin Converting Enzyme. *PLoS ONE.* 2015;9: e91051.
  75. Fitz Gerald, R. y cols. Hypotensive peptides from milk protein. *J. Nutr.* 2004;134:S980-88.
  76. Clare, D. and Swaisgood, H. Bioactive Milk Peptides: A Prospectus. *J. Dairy Sci.* 2000; 83:1187-95.
  77. Majumder K, Wu J. Molecular Targets of Antihypertensive Peptides: Understanding the Mechanisms of Action Based on the Pathophysiology of Hypertension. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16: 256-83.
  78. Zhang W. y cols. The Protective Effects of Beta-Casomorphin-7 against Glucose -Induced Renal Oxidative Stress In Vivo and Vitro. *PLoS ONE.* 2013;8:e63472.
  79. Li F. y cols. Alterations to the Gut Microbiota and Their Correlation With Inflammatory Factors in Chronic Kidney Disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019;9:206.
  80. Dao M.C. y cols. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut.* 2016;65:426-36.
  81. McFarlane, C.y cols. Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Ren. Nutr.* 2018;18:S1051-S2276.
  82. Mafra, D. y cols. Dietary Components That May Influence the Disturbed Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2019;11:496.