



Original/Otros

Enfermedad renal crónica y su relación con la ingesta de cúrcuma, catequinas, proantocianidinas y omega-3

Marion Guerrero Wyss¹, Javiera Montiel P.², Loreto Jara L.², Gabriela Moris U.² y Michelle Mosquera B.²

¹Docente Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, sede Valdivia. ²Estudiantes 5.º año Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, sede Valdivia, Chile.

Resumen

La enfermedad renal crónica se caracteriza por disminución de la velocidad de filtración glomerular (VFG) < 60 ml/min/1,73m² y/o la presencia de daño renal independiente de la causa durante un periodo superior a tres meses. El tratamiento de las etapas más avanzadas de la enfermedad renal crónica (ERC) es la diálisis, y su forma más frecuente la hemodiálisis. Este tratamiento tiene un coste elevado en nuestro país, correspondiendo a USD 900 mensuales por persona. La causa principal de ingreso a diálisis corresponde a la nefropatía diabética, con un 34% de todos los ingresos. Solo estos indicadores justifican los esfuerzos en investigación por mejorar el tratamiento de la ERC. Existe evidencia disponible acerca del rol fundamental de cúrcuma, proantocianidinas, catequinas y omega-3 sobre cómo estos compuestos se relacionan con una mejor respuesta al tratamiento de la enfermedad renal crónica por distintas causas¹.

(Nutr Hosp. 2015;32:1825-1829)

DOI:10.3305/nh.2015.32.4.9504

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Proantocianidinas. Omega-3. Catequinas. Cúrcuma.

Introducción

Se considera enfermedad renal crónica (ERC) cuando la velocidad de filtración glomerular (VFG) es <60 ml/min/1,73 m², y/o hay presencia de daño renal, independiente de la causa por un periodo >3 meses. Una VFG <60 ml/min/1,73 m² por sí sola define ERC, porque implica la pérdida de al menos un 50% de la función renal, lo que ya asocia complicaciones.

Correspondencia: Marion Tamara Guerrero Wyss.
Universidad San Sebastián, sede Valdivia.
E-mail: marion.guerrero@uss.cl

Recibido: 20-VI-2015.
Aceptado: 26-VII-2015.

CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ITS RELATIONSHIP WITH INTAKE OF TURMERIC, CATECHINS, PROANTHOCYANIDINS AND OMEGA-3

Abstract

Chronic renal disease is characterized by decreased glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min/ 1.73m² and/or the presence of kidney damage independent of the cause for a period of 3 months or more. The treatment of more advanced stages of chronic kidney disease is dialysis, and most common form of hemodialysis. This treatment is costly in our country reaching USD 900 per person. The main cause of admission to dialysis, diabetic nephropathy remains with 34% of all revenue. This alone makes any improvement in the treatment of CKD is highly desirable. There is evidence available about the fundamental role of turmeric, proanthocyanidins, catechins and omega-3 on how these compounds are related to the response to treatment of chronic kidney disease for various reasons¹.

(Nutr Hosp. 2015;32:1825-1829)

DOI:10.3305/nh.2015.32.4.9504

Key words: Chronic kidney disease. Proanthocyanidins. Omega-3. Catechins. Turmeric.

Si la VFG es mayor o igual a 60 ml/min/1,73 m², el diagnóstico de ERC se establece a través de evidencias de daño renal, que puede ser definido por: alteraciones urinarias, anormalidades estructurales, enfermedad renal genética y enfermedad renal probada histológicamente¹.

Su tratamiento es muy costoso, la hemodiálisis (HD), es la forma más frecuente de diálisis en el país, tiene un costo de 900 USD persona/mes y representa 22% del presupuesto de garantías explícitas de salud (GES). Por otra parte, se observa un crecimiento sostenido en el número de pacientes que requieren HD en los últimos años, 473 personas por millón de población (PMP), año 2000, y 812 PMP año 2008, lo que representa un incremento de 78,1% en el número de pacientes en hemodiálisis en este período, la principal

causa de ingreso a diálisis, sigue siendo la nefropatía diabética con 34% de todos los ingresos. Sólo estos indicadores son suficientes para fomentar los esfuerzos asociados a investigación orientados hacia la búsqueda de tratamientos alternativos exitosos para el tratamiento de la ERC¹.

La presente revisión bibliográfica se enfocará en nuevos componentes presentes en los alimentos que podrían detener e incluso disminuir el daño renal en la ERC.

Relación de la cúrcuma y curcumina con la enfermedad renal crónica

Diversos estudios realizados entre el año 2014 y 2015, han demostrado el efecto que tiene la curcumina y la cúrcuma sobre la enfermedad renal crónica, en relación a la disminución de marcadores de estrés oxidativo. Se realizó un estudio en 24 ratas Wistar con el fin de determinar la eficacia de la curcumina sobre las nefropatías, las ratas fueron divididas en 4 grupos de 7 ratas, se demostró un incremento significativo en la urea, creatinina y malondialdehído, pero también se observó una disminución significativa en los niveles de glutatión, superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa en el grupo con nefropatía inducida por contraste en comparación con el grupo control, además de un aumento de la capacidad autofágica, muerte celular apoptótica y señal inflamatoria².

Otro estudio realizado en Irán por Pakfetrat M, *et al.* En 100 sujetos adultos en hemodiálisis buscaba evaluar los efectos de la cúrcuma sobre el prurito urémico. Esta investigación consideró un grupo control y otro grupo suplementado con 66.3 mg de ingrediente activo de curcumina al día, distribuidos en 3 cápsulas con 22.1 mg de curcumina administradas junto a las comidas, durante 8 semanas³.

Se evaluó niveles de proteína C reactiva antes y después del estudio, detectándose una disminución media de PCR significativamente mayor (-0.8 ± 2.6 vs 0.4 ± 8.7 mg/l), y una reducción mayor en el prurito en el grupo suplementado con cúrcuma en comparación con el grupo placebo (13.6 ± 2.6 vs 7.2 ± 2.6)³.

El mismo grupo de investigadores realizó otro estudio similar con una muestra más pequeña ($n=48$) de edad media de 53.6 años considerando también un grupo de 25 pacientes suplementados con 66.3 mg de ingrediente activo de curcumina al día, distribuidos en 3 cápsulas con 22.1 mg de curcumina administradas junto a las comidas, durante 8 semanas; y otro grupo control con 23 sujetos, cuyo objetivo principal fue evaluar los efectos de la cúrcuma en marcadores de estrés oxidativo en pacientes en hemodiálisis. Se evaluó diversos parámetros antes y después del estudio (plasma malondialdehído (MDA), glóbulos rojos (RBC), glutatión peroxidasa (GPX), glutatión reductasa (GR) y catalasa (CAT), colesterol, lipoproteínas de alta densidad-colesterol, lipoproteínas de baja densidad-coles-

terol, triglicéridos, albúmina y hemoglobina). Al final del estudio se redujo significativamente los valores de MDA en ambos grupos, pero la disminución fue significativamente mayor en el grupo de la cúrcuma (0.2 vs. 0.1). Por otra parte se observó una tendencia al incremento de las enzimas GPX, GR, y niveles de CAT en ambos grupos, y un incremento significativo sólo de CAT en el grupo suplementado con cúrcuma en comparación con el placebo (0.3 ± 0.2 vs. 0.1 ± 0.2)⁴.

Otro estudio realizado el año 2015, determinó el efecto de la curcumina en el tratamiento de la disfunción cardíaca en ratas con enfermedad renal crónica. Se administró una dosis diaria de curcumina (120 mg/kg/día) disuelta en 0.05% de carboximetilcelulosa durante 30 días después de nefrectomía de 5/6 del riñón a las ratas⁵. Posterior a un mes se evaluó función cardíaca, marcadores de estrés oxidativo, actividad gelatinolítica general, producción de ROS e integridad mitocondrial, al final del estudio la curcumina restauró la presión arterial sistólica, interventricular disminuida y engrosamiento de la pared trasera, disminución de la dimensión del ventrículo izquierdo al final de la sístole y la fracción de eyección en ratas nefrectomizadas. Además disminuyó los niveles de metaloproteína-2 y actividad general de la gelatinasa, disminuyó el estrés oxidativo e inhibió la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial⁵.

Por lo tanto, se considera que una suplementación con curcumina en pacientes con ERC, pudiese asociarse a un efecto positivo para mejorar marcadores de estrés inflamatorio y parámetros bioquímicos en el tratamiento de los pacientes renales.

Relación de las prontocianidinas y la enfermedad renal crónica

Es así también como se ha evidenciado el efecto que tendrían las prontocianidinas frente a la enfermedad renal crónica. Durante el año 2013 se realizó un estudio en 948 mujeres mayores de 75 años sin enfermedad renal al inicio del estudio, con el fin de determinar asociación entre la ingesta habitual de prontocianidinas y el riesgo de alteraciones de la función renal en una población de mujeres de edad avanzada. En este estudio se evaluó el suero en ayuno; cistatina C y creatinina se evaluaron al inicio y final del estudio. Al término del estudio los participantes en el tercil más alto de la ingesta de proantocianidinas presentaron una concentración de cistatina C un 9% menor ($p<0.001$). Los sujetos con un consumo alto de prontocianidinas presentaron un riesgo 50% menor de desarrollar insuficiencia renal crónica, y un riesgo 65% menor de padecer un evento renal en los próximos 5 años ($p<0.05$)⁶.

Otro estudio realizado en ratas con el fin de investigar los efectos del extracto de proantocianidinas de semillas de uva sobre la lesión renal en ratas diabéticas tipo 2 inducida con estreptozotocina en dosis bajas y dieta alta en grasas y carbohidratos, en el estudio se

consideró 12 ratas por grupo, a las cuales se administró extracto de prontocianidinas de semillas de uva, ya sea en dosis baja (125 mg/kg peso), dosis media (250 mg/kg peso) o dosis alta (500 mg/kg peso). Posterior a 16 semanas el extracto de prontocianidinas de semilla de uva aumentó ligeramente el peso corporal y disminuyó la ingesta de alimentos y agua, además del volumen de orina en todas las ratas⁷.

En ratas diabéticas tratadas con extracto de prontocianidinas de semilla de uva se demostró una disminución de glicemia en ayuno, insulina en suero, HbA1c y presión arterial sistólica ($p < 0.05$). El extracto de prontocianidinas de semilla de uva mejoró significativamente los parámetros de función renal, la reducción de expresión de inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 y también aumentó la actividad de metaloproteinasa de matriz-9. Por otra parte el extracto de prontocianidinas de semilla de uva (en particular la dosis de 500 mg/kg de peso corporal) aumentó la actividad de las enzimas antioxidantes y redujo los niveles de proteína C-reactiva ($P < 0.01$) en suero y la expresión de factor de necrosis tumoral- α , disminuyó la función quimiotáctica de monocitos y moléculas de adhesión intercelular-1 ($P < 0.05$) en el riñón. Estos hallazgos sugieren que el extracto de prontocianidinas de semilla de uva disminuye el daño renal en ratas diabéticas tipo 2 a través de su actividad antioxidante y anti-inflamatoria⁷.

Un estudio realizado recientemente en ratas, con el fin de determinar si el extracto de palma dilaterea, rico en proantocianidinas, protege contra toxicidad hepatorenal inducida químicamente. Se aplicó toxicidad renal en la muestra y se formó 2 grupos; grupo control y grupo tratado que recibió el extracto natural de prontocianidina⁸. Al final del estudio los resultados del examen histopatológico y mediciones de índices séricos hepatorenal y marcadores bioquímicos en tejidos demostraron que el extracto de prontocianidina presenta un efecto potencial en la protección marcada contra la lesión hepática y renal. En cambio en el grupo control intoxicado, el tratamiento previo con extracto de palma suprimió significativamente los niveles séricos elevados de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, C-glutamyl transferasa, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, bilirrubina, creatinina y calcio. Mientras que aumentó los niveles séricos disminuidos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad y proteína total ($p < 0.05$)⁸.

Relación de las catequinas con la enfermedad renal crónica

Se ha analizado el efecto que tienen las catequinas en la enfermedad renal crónica, así un estudio realizado el año 2008 con el objetivo de investigar el impacto de las catequinas, vitaminas E y C en suplementos, sobre sensibilidad a la insulina, el estado redox, nitrato y nitrito, niveles e imagen histológica del corazón, y la

sangre de grandes vasos de ratas de edad avanzada con insuficiencia renal crónica⁹.

Al final del estudio los resultados revelaron que el envejecimiento en ratas se asoció con hiperinsulinemia, hiperlipidemia y resistencia a la insulina. El tratamiento con catequina, vitaminas E y C aumentó la capacidad antioxidante y la producción de nitrito y nitrato, disminuyó malondialdehído y niveles de presión arterial. También se mantuvo la sensibilidad a insulina y el grosor normal de las capas íntima/media de las arterias carótidas. Por lo tanto, la disminución de disponibilidad de óxido nítrico debido a la acumulación de dimetil-arginina asimétrica puede ser responsable de resistencia a la insulina y cambios asociados ateroscleróticos en ratas de edad avanzada con enfermedad renal crónica⁹. Las catequinas, vitaminas E y C, y suplementos pueden moderar el estrés oxidativo de la insuficiencia renal, evitar la acumulación de dimetil-arginina asimétrica, y contrarrestar los cambios asociados a insulino-resistencia y aterosclerosis en sujetos mayores⁹.

De igual manera un estudio realizado el año 2014 con el fin de investigar los efectos antioxidantes y pro-oxidantes de la administración crónica de altas dosis de extracto de aceite de palma (1000 mg/kg) en un modelo animal con nefropatía diabética. Se evaluó el peso corporal, índices de glicemia, función renal y morfología en animales diabéticos con y sin extracto de aceite de palma (1000 mg/kg) de 4 y 12 semanas¹⁰.

El estrés oxidativo se cuantificó de acuerdo a niveles de 8-hidroxi-2 'desoxiguanosina (8-OHdG), peróxidos lipídicos (LPO) y glutatión reducido (GSH), factor de crecimiento beta-1 (TGF- β 1), un mediador clave de acumulación de matriz extracelular. Luego de la administración oral de una alta dosis de catequinas extraídas del aceite de palma (1000 mg/kg) durante 4 semanas a ratas con diabetes inducida atenuó la disfunción renal (hiperfiltración y proteinuria) y el desarrollo de glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointerstitial, características que se asocian con nefropatía diabética¹⁰.

Se observó supresión de los incrementos en marcadores de estrés oxidativo (8-OHdG, LPO), citoquina fibrótica y TGF- β 1. El extracto de aceite de palma también redujo la expresión renal de subunidades de NADPH oxidasa. En contraste y sorprendentemente, la dosis idéntica de extracto de palma cuando se administra a animales diabéticos durante 12 semanas causa empeoramiento de la disfunción renal, histopatología, además de mayor elevación de marcador de estrés oxidativo (LPO) y el TGF- β 1¹⁰.

Relación de la enfermedad renal crónica y el omega 3

Se ha demostrado el efecto del ácido graso poliinsaturado n-3, sobre la enfermedad renal crónica. Así lo demostró un estudio realizado el año 2010 cuyo objetivo fue evaluar el efecto de la administración oral de áci-

dos grasos omega-3 en los niveles de lípidos en plasma y los marcadores inflamatorios en pacientes con diálisis peritoneal; se consideró un grupo control con 15 pacientes que no recibieron omega-3 ó tratamiento con fibratos antes de incluirse en el estudio. Los pacientes fueron tratados con administración oral de 2,4 g de ácido docosahexaenoico/día y 1 g de suplementos de ácido eicosapentaenoico fraccionados en 3 dosis administrados junto a las comidas, durante 8 semanas. Los triglicéridos, LDL-C, HDL-C, y marcadores de inflamación se evaluaron al inicio y al final de la administración de ácidos grasos omega-3¹¹: se detectó una reducción significativa de niveles de triglicéridos ($p=0.001$). Niveles de colesterol total, HDL y LDL no se vieron afectados. VSG, PCR, IL-6, TNF- α , 4-hidroxinonenal, y los niveles de malondialdehído se redujeron de manera insignificante. Por lo tanto, se evidenció la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de la hipertrigliceridemia en pacientes con DP¹¹.

Otra reciente investigación realizada en 2600 sujetos >50 años para investigar la asociación entre ingesta diaria de AGPI (n-3, n-6 y ácido α -linolénico), consumo de pescado y la prevalencia de enfermedad renal crónica; demostró que los participantes del cuartil más alto de ingesta de ácidos grasos de cadena larga n-3 (AGPI) se asociaba a un menor riesgo de desarrollar ERC en comparación con aquellos en el cuartil más bajo de ingesta ($p<0.05$)¹². Ácidos grasos omega-3 y omega-6 no se asociaron significativamente con la ERC. El cuartil más alto en comparación con el cuartil más bajo de consumo de pescado se asoció con una tendencia de menor probabilidad de presentar ERC¹².

El año 2012 se realizó un estudio con el fin de analizar el efecto de n-3 en niveles plasmáticos de lípidos y lipoproteínas en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. En este estudio se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de los efectos sobre la función moduladora de lípidos n-3 mediante combinación de evidencia disponible en 10 ensayos controlados aleatorios que incluyeron 557 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. El análisis reveló que el consumo de n-3 redujo los niveles de triglicéridos en suero desde -0,78 mmol (95% IC: -1,12 a -0,44 mmol/L, $P<0.05$). Hubo una tendencia a la disminución de niveles de colesterol de lipoproteína LDL en plasma en -0,09 mmol/L y al aumento de niveles de colesterol de lipoproteína HDL en plasma en -0,25 mmol/L ($p>0.05$)¹³.

En el año 2013 se realizó un estudio en 29 sujetos (edad media 67 años) con el fin de investigar los efectos de suplementación con omega 3 sobre biomarcadores de daño renal en adultos con diabetes¹⁴. Se consideró 2 grupos; tratados con placebo (aceite de maíz) y otro grupo se suplementó con n-3; para probar los efectos de la suplementación de 4 g/día de n-3 sobre marcadores de filtración glomerular y lesión renal en adultos con diabetes. Cada período de suplementación duró 6 semanas y fue separado por 2 semanas de descanso¹⁴.

Al inicio del estudio, la VFG promedio fue de 76,9 ml/min/1,73 m² y la mediana de excreción de albúmina en orina fue de 161 mg/día. En comparación con el grupo placebo, el grupo suplementado con n-3 tuvo efectos no significativos en la excreción urinaria de albúmina y marcadores séricos de la función renal¹⁴. En los análisis de subgrupos, hubo una disminución significativa en la excreción urinaria de albúmina en 24 h. Y marcadores de lesión renal entre los participantes que ingerían medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona¹⁴.

En el año 2014 se investigó en 90 pacientes en diálisis peritoneal los efectos de la suplementación de ácido graso omega-3 en los niveles de peroxidación lipídica y estrés oxidativo en pacientes con ESRD, este estudio consideró un grupo con suplementación vía oral con 3.000 mg de omega-3/día durante 8 semanas (n=45) y un grupo placebo (n=45). Los niveles séricos de lípidos, hierro, ferritina, tiempo parcial de tromboplastina, superóxido dismutasa (SOD) y glutatión reducido (GH) se evaluaron al inicio y al final. Se demostró que la SOD y la GH no cambiaron significativamente en el grupo suplementado con ácidos grasos omega-3¹⁵.

Análisis

De acuerdo a los estudios analizados, es posible establecer que el tratamiento para la enfermedad renal crónica está en constante innovación. En la actualidad la mayoría de la evidencia disponible se encuentra basada en modelos celulares y animales, no obstante se requieren más estudios en seres humanos para demostrar el efecto benéfico del uso de curcumina, catequinas, prontocianidinas y omega 3 para apoyar el tratamiento de la ERC.

Respecto de la cúrcuma en particular, se evidenció la disminución de; marcadores de oxidación, prurito urémico, proteína-C reactiva, presión arterial sistólica y presión interventricular, disminuyendo los marcadores de daño en la función renal.

En relación a las proantocianidinas se identificó cambios en marcadores asociados a daño renal: disminución de; glucosa plasmática, hemoglobina glicosilada, presión arterial sistólica, como también el aumento de actividad de enzimas antioxidantes, reducción de niveles de proteína-C reactiva en suero y el factor de necrosis tumoral- α .

Los efectos observados en catequinas se relacionó de manera directa con la enfermedad renal crónica atenuando; la disfunción renal, el desarrollo de glomeruloesclerosis, fibrosis túbulo intersticial y niveles de marcadores de estrés oxidativo, en periodos cortos de tiempo; por el contrario en un periodo más prolongado (3 meses) se observó un efecto pro-oxidante.

Finalmente el ácido graso de cadena larga omega-3, en base al consumo de pescado disminuyó el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica, y además favo-

reció una disminución de la concentración plasmática de triglicéridos.

Con la inclusión de alimentos con alto contenido de estos compuestos podría mejorarse la calidad de vida de los pacientes y detener la progresión de la enfermedad renal crónica, evitando el daño para la salud y el costo económico asociado a sus complicaciones.

Referencias

1. Flores, J., Alvo, M., Borja, H., Morales, J., Vega, J., Zuñiga, C., y otros. (2009). Guías clínicas: enfermedad renal crónica. *Revista médica de Chile*, 142.
2. M. BUYUKLU, F. M. (2014). Protective effect of curcumin against contrast induced nephropathy in rat kidney: what is happening to oxidative stress, inflammation, autophagy and apoptosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 461-470.
3. Pakfetrat, M., Basiri, F., Malekmakan, L., & Roozbeh, J. (2014). Effects of turmeric on uremic pruritus in end stage renal disease patients: a double-blind randomized clinical trial. *Journal of Nephrology*, 203-207.
4. Pakfetrat, M., Akmal, M., Malekmakan, L., Dabaghimanesh, M., & Khorsand, M. (2015). Role of turmeric in oxidative modulation in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International*, 124-131.
5. Hernández-Reséndiz, S., Correa, F., García-Niño, W., Buelna-Chontal, M., Roldán, F., Ramírez-Camacho, I., y otros. (2015). Cardioprotection by Curcumin Post-Treatment in Rats with Established Chronic Kidney Disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*.
6. Ivey, K., Lewis, J., Lim, W., Lim, E., Hodgson, J., & Prince, R. (2013). Associations of proanthocyanidin intake with renal function and clinical outcomes in elderly women. *Peer reviewed open access journal*.
7. Bao, L., Zhang, Z., Dai, X., Ding, Y., Jiang, Y., Li, Y., y otros. (2014). Effects of grape seed proanthocyanidin extract on renal injury in type 2 diabetic rats. *Molecular medicine reports*, 645 -652.
8. Ahmed, A., Al-Qahtani, J., Al-Yousef, H., Al-Said, M., Ashour, A., Al-Sohaibani, M., y otros. (2015). Proanthocyanidin-rich date seed extract protects against chemically induced hepatorenal toxicity. *Journal of Medicinal Food*, 280-289.
9. Korish, A., & Arafah, M. (2008). Catechin combined with vitamins C and E ameliorates insulin resistance (IR) and atherosclerotic changes in aged rats with chronic renal failure (CRF). *Archives of gerontology and geriatrics*, 25-39.
10. Varatharajan, R., Zubaid Abdul Sattar, M., Chung, I., Ameen Abdulla, M., Kassim, N., & Azizan Abdullah, N. (2013). Antioxidant and pro-oxidant effects of oil palm (*Elaeis guineensis*) leaves extract in experimental diabetic nephropathy: a duration-dependent outcome. *BMC Complementary & Alternative Medicine*, 242.
11. Kamal, H., Shadi, H., Ehsan, H., & Khalid, K. (2010). Effects of omega-3 on lipid profile and inflammation markers in peritoneal dialysis patients. *Renal failure*, 1031-1035.
12. Gopinath, B., Harris, D., Flood, V., George, B., & Mitchell, P. (2011). Consumption of long-chain n-3 PUFA, [alpha]-linolenic acid and fish is associated with the prevalence of chronic kidney disease. *British Journal of Nutrition*, 1361-1368.
13. Pei, J., Zhao, Y., Huang, L., Zhang, X., & Wu, Y. (2012). The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with chronic renal failure--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of renal nutrition*, 525-532.
14. Miller, E., Juraschek, S., Anderson, C., Guallar, E., Henoch-Ryugo, K., Charleston, J., y otros. (2013). The Effects of n-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Biomarkers of Kidney Injury in Adults With Diabetes: Results of the GO-FISH trial. *Diabetes care*, 1462.
15. Shahram, T., Nooshin, K., Firouzeh, M., Mojgan, M., & Afsoon, E. N. (2014). The effect of omega-3 fatty acid supplementation on oxidative stress in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *advanced biomedical research*.