

[ r e v i s i ó n ]

# Efectos de las dietas hiperproteicas sobre la función renal: una controversia actual

Ricardo Rendón-Rodríguez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición. Hospital General de Cholula (HGCH). Puebla, México. <sup>2</sup>Universidad Latinoamericana (ULA), Campus Ciencias de la Salud. Cuernavaca, Morelos. México.

## Palabras clave

proteínas, función renal, dietas hiperproteicas, hiperfiltración glomerular, riñón

## >>RESUMEN

A lo largo de décadas, el debate entre la ingestión excesiva de proteínas y sus efectos a nivel renal sigue en pie. Cierta parte de la literatura científica reporta que la ingestión excesiva de proteínas da como resultado un daño al sistema renal, además ya se ha elucidado que en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) la ingestión elevada de proteínas acelera la progresión de la enfermedad. Sin embargo, aún no se ha resuelto la incógnita sobre las consecuencias que la práctica de este tipo de dietas puede llegar a generar en la pobla-

ción sana. Diferentes autores reportan la elevación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) con dietas hiperproteicas (DHP), lo cual es el primer paso para el desarrollo de ERC. No obstante, otros autores han reportado que dicha elevación de la TFG es simplemente una oportuna adaptación fisiológica, sin mayores riesgos para la salud. Algo que debe considerarse es que los efectos debidos a la práctica de este patrón alimentario no son los mismos cuando se realiza a corto y medio plazo que a largo plazo. El objetivo de esta revisión es exponer a la luz los resultados que han reportado diversos autores sobre las diferentes poblaciones en las que se ha experimentado con este tipo de dietas. Con el fin de otorgar al profesional de la salud un pequeño camino para esclarecer su panorama frente al desarrollo de esta práctica, que cada vez se vuelve más frecuente.

*Nutr Clin Med 2018; XII (3): 149-162*

**DOI: 10.7400/NCM.2018.12.3.5069**

## Key words

proteins, renal function, hyperproteic diets, glomerular hyperfiltration, kidney

## >> ABSTRACT

Over decades the debate between excessive protein intake and its effects at the kidney level remains. A part of the scientific literature reports that the excessive intake of proteins results in damage to the renal system, in addition, it has already been elucidated that in patients with chronic kidney disease (CKD), high protein intake accelerates the progression of the disease. However, the impact on the consequences that the practice of this type of diets can

generate in the healthy population has not yet been resolved. Different authors report the elevation of the glomerular filtration rate (GFR) with hyperproteic diets (HPD), which is the first step for the

## Correspondencia

Ricardo Rendón-Rodríguez

Jefatura de Nutrición. Hospital General de Cholula. Av. Osa Menor No. 2, Col. Reserva Territorial Vía Atlixcáyotl, San Andrés Cholula, Puebla. México C.P. 72810. Teléfono: 01 222 214 4300. Extensión: 508.

E-mail: ricardo\_rendon@outlook.com

development of CKD. However, other authors have reported that the elevation of the GFR is simply a timely physiological adaptation, without major risks to health. Something that should be considered, the effects due to the practice of this food pattern are different in the short and medium term than in the long term. The objective of this review is to expose in light the results that different authors have reported on the different populations in which they have been tested with this type of diet. In order to give the health professional a small way to clarify his outlook in the face of the development of this practice, which is becoming more frequent.

*Nutr Clin Med 2018; XII (3): 149-162*  
**DOI: 10.7400/NCM.2018.12.3.5069**

## INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas, el surgimiento de las dietas hiperproteicas (DHP) se ha mantenido con euforia, incluso ha aumentado en pleno siglo XXI y se podría asegurar que la práctica de este movimiento actualmente está en su apogeo. Con la epidemia de sobrepeso y obesidad que se vive en varios países a nivel mundial, la población general ha tomado nuevas medidas para la disminución de peso, ya que esto incentiva a una mejor salud y prevención de enfermedades crónico-degenerativas a futuro. Los regímenes nutricionales tradicionales prescritos por los profesionales de la nutrición como disminuir 500-1000 calorías por día, no causan el mismo efecto de pérdida de peso en todos los pacientes con sobrepeso y obesidad. Sin embargo, la opción que se ha tomado para la resolución de este problema por parte de la misma población es el consumo excesivo de proteína a través de la dieta realizado en diversas variaciones. Algunos incrementan solo el aporte proteico a su patrón alimentario habitual, otros incrementan las proteínas a la vez que reducen los hidratos de carbono. Es común que las personas quienes aumentan el consumo de alimentos ricos en proteicas, mayormente de origen animal, tienden a saciarse más pronto de lo habitual, por lo cual no pueden completar la cantidad de proteínas recomendadas en este tipo dietas y lo hacen en forma de suplementos o complementos proteicos, este tipo de ayuda también es utilizada por personas que desean aumentar su masa muscular y/o por atletas de alto rendimiento. Por otro lado, el simple hecho de seguir un patrón alimentario occidental hace que se supere la ingestión diaria recomendada (IDR) de proteínas. La típica dieta occidental del adulto contiene entre 70-100 g/día de proteínas, lo cual sobrepasa fácilmente la IDR para población adulta en general, que es de 0,8 g/kg de peso/día<sup>1,2</sup>.

Debido a lo anterior, los profesionales de la salud han despertado su interés en las repercusiones que pudiese generar la práctica de las DHP en la salud renal a largo plazo en sujetos sanos. No obstante, ya existe evidencia de esto, pero realizada a corto y mediano plazo, obtener conclusiones concretas al día de hoy sería muy arriesgado, pues el efecto de las DHP es diferente en las diversas poblaciones. En población con enfermedad renal crónica (ERC) está bien establecido en la literatura científica que las dietas altas en proteínas aceleran la progresión de la enfermedad y la baja ingestión de las mismas retrasa su progresión<sup>3,4</sup>. Sin embargo, el restringir totalmente la ingestión proteica en estos pacientes podría ser contraproducente, conduciéndolos al síndrome de desgaste proteico-energético en algunos casos<sup>5</sup>. Por otro lado, en población sana se han encontrado resultados que contrastan pues mientras algunos autores mencionan que las DHP podrían generar alguna lesión renal debido a la hiperfiltración glomerular que causan, otros autores refutan que dicha condición solo es una adaptación meramente fisiológica, sin repercusiones para la salud renal en individuos sanos. En población con obesidad ha sido estudiada esta relación de dietas hiperproteicas-riñón, pero los resultados no son claros, pues aunque la práctica de este tipo de dietas mejora el perfil metabólico, no se ha elucidado las repercusiones renales que pueda tener la práctica de esto a largo plazo. Sin embargo, los investigadores que defienden la postura de dietas hiperproteicas mencionan no entender en qué momento, el modelo anatómico del humano proveniente de hace 50.000 años cambió su fisiología. Pues se hizo una transición en tan solo 10.000 años, donde el humano pasó de ser un nómada y cazador-recolector, a ser un agricultor sedentario. Además, el patrón alimentario proveniente de la era paleolítica contenía 4 veces más proteínas que las recomendaciones actuales que nos ofrecen las guías alimentarias. Se vuelve imposible concebir que biológicamente

una especie animal que estaba adaptada a consumir altas cantidades de proteínas durante 5 millones de años, ahora su combustible principal sean los hidratos de carbono. Algunos autores que han reportado en la literatura científica sobre este tema mencionan que no existe riesgo alguno el consumir dietas altas en proteínas en aquellos con función renal normal. Aun así, el debate en pleno siglo XXI sigue en pie<sup>6,7</sup>.

## DEFINICIÓN DE DIETA HIPERPROTEICA (DHP)

Actualmente también se ha considerado otro tema de debate la definición de “dieta hiperproteica”, pues mientras en algunas situaciones clínicas la cantidad de proteína requerida es mayor debido a un aumento en la demanda de éstas (estrés fisiológico, trauma, VIH, quemaduras, etc.), en otra población la misma cantidad aportada se podría considerar un exceso (población sana). Cuando a un sujeto se le aporta una gran cantidad de proteínas (que el aporte sobrepasa el requerimiento y recomendaciones) con el fin de reemplazar las pérdidas de nitrógeno y obtener un balance neutro de éste, no hay razón para cualificar a la dieta en hiperproteica, pues dichas proteínas se necesitan para la reparación de tejidos atribuido a su situación clínica. Por esas cuestiones, se ha dificultado entre los expertos estandarizar y consensuar internacionalmente la cantidad de proteínas en la dieta para considerar un patrón alimentario hiperproteico, dicho consenso aún no existe. Esto nos conduce a los resultados de estudios clínicos en los cuales se estudia el efecto de este tipo de dietas, donde la interpretación tendría que realizarse con cautela, pues los diversos autores definen arbitrariamente una DHP. Se debe considerar que cualquier cantidad de proteína aportada debe ser con el fin de cumplir con la funcionalidad de reparación, es decir, para la función plástica y estructural pero no con fines energéticos. En la actualidad, la ingestión diaria recomendada (IDR) de proteínas para la población adulta sana, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es de 0,83 gr/kg de peso/día. Debido a que el requerimiento proteico ronda los 0,66 gr/kg/día, fácilmente se puede cubrir con la alimentación de la vida diaria. Normalmente las recomendaciones de ingestión de proteínas para la población adulta sana (<65 años de edad) abarcan del 10 al 20% del valor energético total (VET), una cantidad superior a este porcentaje se consideraría un patrón alimentario hiperproteico<sup>8</sup>.

Por otro lado, el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA por sus siglas en inglés) define como aceptable el aporte proteico en la dieta hasta el 35% del VET, sin que se considere aún una dieta hiperproteica<sup>9</sup>. La IDR para adultos mayores (>65 años de edad) cambia, según Bauer J. y cols., quienes conforman un grupo de trabajo, recomiendan a través de su artículo de posicionamiento que una IDR de 1,0 a 1,2 gr/kg de peso/día para esta población debería ser aportada. Es decir que ingestiones por encima de las recomendadas no podrían considerarse dietas hiperproteicas en esta población<sup>10</sup>. Sin embargo, otros autores definen que una DHP es a partir de un aporte mayor a 2 gr/kg de peso/día. No podemos definir arbitrariamente una cantidad para establecer una DHP. Por otro lado, los efectos de la relación “dieta hiperproteica-sistema renal” aún no se han esclarecido por completo en las diferentes poblaciones, por lo que la seguridad de estas dietas ha sido cuestionada por los profesionales de salud, mayormente en aportes proteicos que abarcan de 2 a 3 gr/kg de peso/día, pudiendo generar un efecto negativo en la salud renal en población sin enfermedad renal crónica preexistente<sup>11-12</sup>.

## CAMBIOS ANATOMOFISIOLÓGICOS RENALES

### Tasa de filtrado glomerular (TFG)

La TFG tiene un declive totalmente normal que forma parte del envejecimiento natural con el paso de la edad. Diversos estudios han demostrado una disminución gradual en el flujo sanguíneo renal cerca del 10% por década a partir de los 40 años de vida, a esa misma edad se comienza a perder el 1% de nefronas por año. La TFG al nacer oscila entre 16 y 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, alcanzando su pico máximo de 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (rango 90-120) en mujeres y 130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (rango 90-130) en hombres alrededor de los 30 años de edad, disminuyendo aproximadamente a un ritmo constante de 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por año, lo que representa teóricamente una TFG de 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a los 40 años, 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a los 60 años de edad y entre 60-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a los 70 años, sin ser el envejecimiento una condición sinónimo de enfermedad. Otros autores reportan la disminución de la TFG de 0,8 ml/min por año a partir de la cuarta década de vida y de 1,05 ml/min por año a partir de los 70 años de edad. Normalmen-

te se produce una reducción del 32% de la masa renal (especialmente en el córtex) en personas mayores de 80 años, al compararse con adultos jóvenes de 30 años. Dicha zona reduce su espesor, aproximadamente un 10% por cada década a partir de los 40 años de edad<sup>13-14</sup>.

Se ha reportado que la simple ingestión proteica, aumenta el flujo plasmático renal y la TFG, el efecto de este aumento parece ser igual tanto en la ingestión de proteína animal como vegetal por lo que el origen parecer no ser un factor determinante según algunos autores. El equilibrio hemodinámico renal, no es afectado con los hidratos de carbono y grasas. No obstante, la hiperfiltración glomerular puede durar semanas incluso meses, si la ingestión proteica no disminuye, trayendo consigo probables efectos deletéreos a largo plazo<sup>8</sup>. Por otro lado, se ha encontrado que el efecto hemodinámico renal es más pronunciado con proteína proveniente de carne, seguido de proteína láctea y por último proteína vegetal según otros autores. Esto teóricamente es explicado por la composición de los aminoácidos de cada proteína y por la biodisponibilidad de estas para absorberse. Aunque no se sabe si el aumento del flujo es solamente local, es decir, a nivel renal o es a nivel sistémico. La ingestión de aminoácidos provenientes de la dieta o a través de infusión parenteral, incrementa de forma aguda la tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal un 100% más que el basal. El consumo de DHP crónicamente (de días a meses), parece aumentar el volumen y peso del riñón. Aunque es evidente una hiperfiltración glomerular, no están elucidados completamente los mecanismos implicados, sin embargo, se ha propuesto la implicación de mediadores endócrinos con propiedades vasodilatadoras rena-

les, como el glucagón y el factor de crecimiento I similar a la insulina (IGF-1 por sus siglas en inglés), mecanismos intrarrenales, tales como retroalimentación tubuloglomerular y aumento de la infiltración de células inmunitarias en el riñón. Los potenciales efectos renales de una DHP se presentan en la tabla I<sup>15-16</sup>.

El metabolismo de proteínas provenientes de la dieta da como resultado urea, la cual es el principal producto de desecho metabólico de éstas. El riñón filtra la sangre en las nefronas para poder excretar la urea, pues la concentración elevada de ésta en sangre es tóxica. Cuando se consumen dietas altas en proteínas, la urea en sangre aumenta debido a que se metaboliza una mayor cantidad de proteína a lo habitual y por lo tanto debe de excretarse mayor cantidad de urea, generando así una sobrecarga renal<sup>17</sup>. Produciendo incrementos en la presión glomerular y provocando hiperfiltración, siendo este proceso teóricamente (Teoría de Brenner, 1982) la razón de la pérdida de la función renal a largo plazo, teoría que no ha podido confirmarse, pero tampoco refutarse hasta la fecha. Sin embargo desde 1948, Addis ya había propuesto dicha teoría. Brenner y cols, basados en experimentación con ratas propusieron que la hiperfiltración glomerular y la hiperperfusión causada por hipertensión glomerular, conduce a daño glomerular y nefropatía crónica progresiva<sup>18</sup>. Este daño renal también se pudo observar en un estudio con cerdos, donde el grupo experimental recibió una dieta con aporte proteico del 35% del VET, el grupo control solo recibió el 15%, las dos dietas fueron isoenergéticas. A los 4 meses, el grupo experimental presentó hiperfiltración glomerular. A los 8 meses el riñón del grupo experimental era anatómicamente más grande en un 70%, con

**TABLA I. POTENCIALES EFECTOS RENALES ASOCIADOS A UNA DIETA HIPERPROTEICA**

- 1.- Hiperfiltración glomerular.
- 2.- Hipertrofia o aumento del volumen de la masa renal.
- 3.- Proteinuria.
- 4.- Nefrolitiasis o Litiasis renal.
- 5.- Aumento en la CARP conduciendo a pérdida de la DMO.
- 6.- Disminución de TFG a largo plazo, desarrollo a ERC.

CARP: carga ácida renal potencial, DMO: densidad mineral ósea, ERC: enfermedad renal crónica, TFG: tasa de filtración glomerular.

55% más fibrosis y 30% más glomeruloesclerosis a comparación del grupo control<sup>19</sup>.

Otro estudio realizado en humanos con una duración de dos años donde se administró a los sujetos una dieta alta en proteínas a base de carne y lácteos, pero baja en hidratos de carbono. A los 3 y 12 meses, el aclaramiento de creatinina aumentó en un 5 y 10% respectivamente, indicando hiperfiltración. Sin embargo, a los 24 meses, los valores de aclaramiento de creatinina regresaron al estado basal, según los autores esto indicaba una pérdida de la función renal<sup>20</sup>. Cirillo y cols, tras 12 años en un estudio observacional reportaron una correlación positiva significativa entre la ingestión de proteínas y TFG estimada (TFGe). También una correlación inversa entre ingestión de proteína y disminución de TGF $\beta$ <sup>21</sup>. Otros dos grandes estudios observacionales, fueron incapaces de encontrar algún efecto de la ingestión de proteína sobre los valores basales y subsecuentes de la TFG en adulto jóvenes. Ya que varios estudios han indicado que el aumento en la ingestión proteica puede conducir a daño renal y a largo plazo ERC, se ha pensado que estos mecanismos son similares en la historia natural de la diabetes o nefropatía relacionada a la obesidad, de ahí la recomendación de abstenerse a seguir un patrón alimentario con estas características para prevenir complicaciones, aunque no se ha elucidado por completo si la elevación de la TFG tiene repercusiones deletéreas a largo plazo para la salud renal, es por lo anterior que no se puede realizar una afirmación totalmente clara hasta el momento<sup>22-23</sup>.

## EVIDENCIAS DE IMPLICACIONES CLÍNICAS

### Equilibrio ácido-base, pH y su relación con la litiasis renal

Actualmente, está bien documentado el papel de la dieta en la patogénesis de la litiasis renal. Por un lado, la práctica de DHP causa un estado de cetonuria y cetonemia. Se ha reportado que la cetonemia es causada por la drástica disminución en los hidratos de carbono (HC) y no por la baja ingestión calórica. Se cree que esta condición persiste el mismo tiempo que los HC estén reducidos, sin embargo, no hay suficiente evidencia a largo plazo que pueda confirmar estos datos<sup>15</sup>. Por otro lado, el exceso en la ingestión proteica acidifica la sangre debido a la gran cantidad de

aminoácidos sulfurados que contienen las proteínas, principalmente las de origen animal. Ya que la alta ingestión de proteínas de origen animal se ha asociado con alto riesgo de TFGe disminuida a comparación de la ingestión de proteínas de fuente vegetal<sup>24</sup>. Sin embargo, los mecanismos implicados por los cuales el exceso en la ingestión de proteínas de origen animal podría generar acidosis tubular a comparación de la proteína de origen vegetal, aún no están entendidos. No obstante, se ha reportado que la población que tienden a consumir mayores cantidades de carne roja son sujetos fumadores, físicamente inactivos y normalmente con algún grado de sobrepeso u obesidad. Por lo cual los resultados entre carne roja y daño renal podrían tener muchos sesgos debido a variables sin controlar<sup>2,25</sup>. Además, se ha relacionado la acidez sanguínea con procesos de hipercalciuria e hipocitruuria, contribuyendo como un factor de riesgo para el desarrollo de nefrolitiasis o cálculos renales formados por oxalato cálcico<sup>26</sup>. Esto ha sido estudiado en sujetos sanos, los cuales llevaron a cabo un protocolo de dieta hiperproteica durante 6 semanas, suficiente para que incrementara el riesgo de formación de cálculos renales debido al incremento en la excreción urinaria de calcio<sup>27</sup>. Algunos estudios observacionales han reportado asociaciones positivas entre la ingestión de proteína animal y la generación de litos renales. En un estudio llamado "US Health Professionals Study", el consumo de proteína animal incrementó la incidencia de cálculos renales en sujetos masculinos. Pocos son los estudios que han evaluado de forma directa el efecto en el consumo de proteína animal y formación de cálculos renales, siendo los resultados contradictorios pues hasta la fecha no se ha elucidado claramente el mecanismo o por qué ciertas personas son más propensas que otras a la cristalización de sales en la orina<sup>28</sup>.

El incremento en el metabolismo proteico debido a una gran ingestión de proteínas genera ácidos no metabolizables al igual que aumenta la producción de urea para excretarse vía renal. Las proteínas también contienen azufre en algunos aminoácidos como la metionina y cisteína, que posteriormente formarán ácido sulfúrico para ser eliminado, esta sería la razón de una orina con pH ácido. Por otro lado, también se ha asociado la formación de litos con un bajo consumo de frutas y verduras. Los efectos de la dieta sobre la excreción urinaria de ácidos y de calcio no sólo dependen de la cantidad de proteínas, sino que también pueden ser modificados

por otros constituyentes de la alimentación, tales como el potasio y los componentes alcalinos de bicarbonato, precisamente obtenidos en las fuentes vegetales<sup>8</sup>.

La deficiencia de estas bases de potasio en la dieta, aumenta la carga ácida sistémica producida por las proteínas. En consecuencia, el resultado de una ingesta elevada en proteínas o bien deficiente en frutas y verduras es la generación de acidosis metabólica crónica, la cual, aun siendo de bajo grado, tiene efectos deletéreos sobre el organismo, siendo la densidad mineral ósea el tejido diana de dicha acidosis, pues principalmente el calcio tendrá el papel de mecanismo buffer para neutralizar el pH ácido<sup>29</sup>.

Se ha reportado que algunas personas son más sensibles a la carga ácida y por consiguiente a la formación de los cristales. No obstante, el consumo de proteína de origen vegetal parece estar exenta en la formación de cálculos renales. Se ha documentado una reducción de 200 a 300 mg de citrato urinario por día y un aumento de 100 mg de calcio urinario por día debido a la práctica de DHP a base de carne y una saturación urinaria de sales de oxalato cálcico incrementa en un 35%<sup>11</sup>. La carga ácida neta de las dietas occidentales en la actualidad, alcanzan un promedio de 50-100 mEq/día. El riñón responde a esta sobrecarga ácida con un aumento en la excreción ácida neta en forma de amonio y acidez titulable. El hueso contribuye a esta respuesta con su función amortiguadora mediante la resorción ósea, con el incremento en la excreción urinaria de calcio Ver tabla II. La adición de amortiguadores externos a una dieta hiperproteica ya sea en forma de sales químicas (bicarbonato de sodio, citrato de potasio, etc.) o en forma de frutas y verduras, reduce la excreción urinaria de ácidos y de calcio. Alimentos como pescado y carnes de cualquier tipo, tienen una carga ácida renal potencial (CARP) elevada. Por el contrario,

la leche y productos lácteos diferentes al queso, tales como el yogurt, tienen una CARP baja. Las frutas y verduras tienen una CARP negativa, lo cual significa que producen efectos alcalinos<sup>30,31</sup>.

Se ha reportado que la tasa de reaparición de litos renales es del 50% a los 5 años posteriores en quienes ya sufrieron esta condición. Aunque los casos de litos compuestos por oxalato cálcico tienen mayor incidencia, también existen litos formados de ácido úrico y su principal factor de riesgo son las dietas altas en purinas, derivadas de un patrón dietario hiperproteico. En trabajos recientes, sobre la fisiopatología de esta condición, se ha reportado a través de biopsias renales que el tamaño de la placa de calcio varía inversamente con el pH de la orina y el volumen urinario. Sin embargo, no se han reportado riesgo de litiasis renal en patrones alimentarios que aportan proteína a través de fuentes vegetales<sup>31</sup>.

La carga ácida metabólica desencadena mecanismos fisiológicos adaptativos a nivel renal, iniciando con la reabsorción tubular de bicarbonato, también se produce la movilización de las bases esqueléticas, tales como el fosfato hidrogenado de calcio (precursor de la hidroxi-apatita de calcio). De esta forma, el hueso pierde minerales de calcio y la masa ósea disminuye en un intento de mantener la homeostasis del pH sanguíneo, lo cual evidencia la importancia del equilibrio ácido-base para la supervivencia humana. Por otro lado, puede especularse que sería posible contrarrestar los efectos de una excreción ácida renal sin alterar la ingesta proteica, por ejemplo, mediante la administración de bases con el aumento en el consumo de frutas y verduras<sup>32</sup> Ince y cols. demostraron en un estudio de corto plazo, que el cambio de una dieta ad-libitum a una con un contenido proteico dentro de los requerimientos diarios disminuye la excreción renal neta de ácidos, el calcio urinario y la resorción ósea en mujeres jóvenes y sanas<sup>33</sup>. También se ha

**TABLA II. PROBABLES CAUSAS PARA EL DESARROLLO DE HIPERCALCIURIA A PARTIR DEL CONSUMO DE DIETAS HIPERPROTEICAS**

1. Por aumento de la TFG asociado a los cambios del estado hemodinámico renal.
2. Mayor producción de 1,25 dihidroxicolecalciferol debido al incremento en el volumen de la masa renal con un consecuente aumento en la absorción intestinal de Ca<sup>+</sup>
3. Aumento en la activación osteoclástica con elevación en la resorción ósea para acción neutralizante de exceso de hidrogeniones circulantes, disminuyendo la reabsorción y aumentando la excreción de Ca<sup>+</sup>

Ca<sup>+</sup>: calcio, TFG: tasa de filtración glomerular.

reportado en pacientes con ERC donde una carga ácida de la dieta se asocia con incremento en el riesgo de enfermedad renal crónica terminal (ERCT)<sup>34</sup>.

A pesar de esto, no todos los resultados son claros, pues algunos autores no han encontrado dicha asociación, otros muestran resultados que no son lineales e incluso se ha reportado una tendencia a la inversa sobre ésta relación. Hay que tener en consideración que algunos estudios que reportan no haber encontrado asociaciones entre dieta hiperproteica y riesgo de litos renales, probablemente se debe a las limitaciones de los estudios, donde se indica que algunos sujetos del grupo experimental les fue imposible poder completar la gran cantidad de proteínas en este tipo de dietas. Por lo cual se debe considerar interpretar los resultados de cada estudio con cautela<sup>35</sup>.

### Proteinuria

Desde hace tiempo ya se ha establecido a la proteinuria como un factor predictor de la progresión de la ERC<sup>36</sup>. Se ha reportado que el riesgo para microalbuminuria incrementa progresivamente con un mayor consumo proteico. No obstante, otros estudios reportan que el exceso en el consumo proteico es factor de riesgo solo para sujetos con presencia de diabetes e hipertensión. La evidencia no es muy clara, pues otras investigaciones no han encontrado asociación entre ingestión proteica y microalbuminuria. Además, la mayoría de los estudios no han sido controlados por comorbilidades asociadas en los sujetos experimentales, como el hecho de ser fumador activo, origen de la proteína consumida, entre otras cuestiones<sup>37,38</sup>. En un estudio de Frank y cols, donde se administró una dieta hiperproteica en sujetos varones adultos sanos, tras varios meses de intervención se observaron elevaciones séricas de urea, ácido úrico y albuminuria, lo que sugiere que mantener esta práctica a largo plazo podría generar repercusiones a la salud renal<sup>39</sup>. Otro estudio donde se evaluó a 17 hombres jóvenes sanos administrándoles una dieta compuesta únicamente de proteína animal (1 g /kg de peso/día o 80 g de proteína/día, la excreción urinaria de albúmina incrementó aproximadamente un 130% en comparación con una dieta basada en proteína vegetal con equivalente ingesta total de proteína<sup>40</sup>. En pacientes con nefropatía, el consumo de 1,6 g de proteína/kg de peso/día potencializó la excreción urinaria de albumina. Sin embargo, el simple hecho de no

estandarizar la definición de DHP, hace difícil la interpretación de los estudios para determinar su eficacia clínica sobre la relación dieta hiperproteica-proteinuria<sup>41</sup>.

### Proteínas y Enfermedad Renal Crónica(ERC)

En el estudio de Knight y cols., donde se evaluaron a 489 mujeres con insuficiencia renal leve, definida como una TFG calculada con Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) siendo  $>55$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pero  $<80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Las mujeres del estudio fueron divididas en 5 grupos de acuerdo con el consumo proteico diario. El primer quintil, era el de menor consumo, ingerían 61 gr al día y el último o con mayor consumo era de 92,3 gr de proteínas al día. El seguimiento de su consumo proteico durante 11 años arrojó los siguientes resultados, donde la TFG disminuía  $-7,72$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por cada incremento de 10 gr de proteína consumida. El último grupo que consumió mayor cantidad de proteínas (92,3 gr/d) tuvo una disminución de  $-4,77$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Por otro lado, con respecto al tipo de proteína consumida, la que provenía de carne disminuyó más la TFG a comparación de la proteína vegetal, sin embargo la proteína láctea y su impacto en la disminución de la TFG fue casi nula. Por lo que concluyeron los autores que, en mujeres con insuficiencia renal leve, el alto consumo de proteínas, específicamente de origen animal (a excepción de lácteos), fue asociada con una declinación de la TFG más rápido de lo esperado<sup>23</sup>.

Un metaanálisis publicado en noviembre del 2017 por Rhee y cols., el objetivo era revisar el impacto que tenían las dietas bajas en proteínas y dietas altas en proteínas en pacientes con ERC. Por lo cual incluyeron un total de 16 estudios aleatorizados controlados con al menos 30 participantes en cada estudio como criterio de inclusión. Se formaron 2 grupos, dieta baja en proteínas (DBP) y alta en proteínas (DAP). Se consideró DBP un aporte de  $>0,4$  gr/kg/día a  $<0,8$ gr/kg/día y  $>0,8$  gr/kg/día DAP. En los resultados se reportaron niveles séricos de parathormona (PTH) más bajos y calcio sérico aumentado en DBP a comparación del grupo DAP (PTH: 2,71 vs. 5,91 ng/ml ( $p < 0,001$ )/Calcio: 2,42 vs. 2,25 mmol/l; ( $p < 0,01$ )). En los pacientes con diálisis peritoneal, se encontró que aquellos que recibían una DBP tenían una mejor preservación de la TFG y función renal residual a com-

paración de DAP. No obstante, con respecto al fósforo sérico no hubo diferencias significativas en los dos grupos de intervención. La evidencia actual confirma el efecto favorable de una dieta baja en proteínas en ERC en estadios avanzados como el 4 y 5 sobre la función renal, incluyendo la azoemia, desordenes minerales, del hueso, acidosis y una lenta pérdida de la función renal, además de bajas tasas de progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT). A pesar de la baja ingestión proteica por parte de los participantes, ningún estudio clínico controlado de los que se estudiaron reportó incremento en el riesgo de síndrome de desgate proteico-energético o caquexia<sup>42</sup>.

## CONTROVERSIA RESPECTO A EFECTOS DELETÉREOS A LA SALUD

### Proteínas y Población sana

Knight y cols, en el 2003 realizaron un estudio de cohorte prospectivo. Realizado en enfermeras, con una muestra 1135 mujeres con función renal normal, definido como una tasa de filtrado glomerular (TFG)  $>80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, estimada con Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). El estudio se nombró, "Nurses' Health Study". El objetivo era examinar la relación entre la cantidad de ingestión de proteína así como su origen y su efecto sobre la función renal, estudió que tuvo un seguimiento de 11 años. Para esto recolectaron información nutricional a partir de cuestionarios dietéticos y frecuencias de consumo. La cantidad de proteínas que ingerían los sujetos de estudio, se dividieron en quintiles o 5 grupos, de acuerdo con la cantidad ingerida. El quintil 1 o más bajo tenía un consumo de 60,4 gr de proteínas al día y el 5 o más alto tenía un consumo de 93 gr de proteína al día. El peso corporal promedio rondaba en los 68,9 kg, lo que representaba un consumo de 0,87 gr/kg/día en el primer grupo y de 1,34 gr/kg/día para el último grupo respectivamente. Los resultados arrojados fueron que la TFG tenía un aumento de 1,14 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% IC, 3,83-4,75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) por cada 10 gr de ingestión de proteína, no encontrándose diferencias de la TFG entre los grupos quintiles. Además, la proteína de origen vegetal, de carne roja y lácteos, no fueron asociadas a cambios en la TFG, es decir, no existe diferencia entre consumir proteína animal o vegetal en sujetos sanos, pues no se reportó evidencia de un efecto perjudicial<sup>23</sup>.

Los resultados anteriores coinciden con la revisión de Westertep y cols, donde reportan que en aquellos individuos sanos, las DHP no afectan los parámetros de función renal, principalmente la creatinina se mantiene en rangos normales e incluso disminuye la presión arterial sistólica y diastólica<sup>43</sup>.

En una revisión sistemática y metaanálisis de Schwingshack y Hoffmann, donde incluyeron 30 estudios con una muestra total de 2160 sujetos. El objetivo era revisar el efecto a nivel renal que causaban las DHP contra dietas bajas en proteínas y normales en proteína, en sujetos sin enfermedad renal crónica, definida como una TFG  $>60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. En los resultados se reportó que el grupo con DHP tuvo una mayor TFG a comparación de las otras dietas. Con un aumento de 7,18 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC: 95% 4,45-9,91),  $p < 0,001$ , de igual manera la urea sérica (1,75 mmol/l (IC: 95% 1,13-2,37),  $p < 0,001$ ) y la excreción urinaria de calcio (25,43 mg/24 h (IC: 95% 13,62-37,24),  $p < 0,001$ ). Los autores concluyen que estos cambios se deben considerar una adaptación fisiológica, y que este patrón alimentario alto en proteína no es de relevancia clínica en pacientes sanos. Solo se debe tener total precaución la prescripción de este tipo de dietas en condiciones que puedan generar algún daño subclínico en la función renal<sup>44</sup>. Los resultados anteriores son similares a los de su estudio anterior, el cual fue un metaanálisis donde se evaluó la salud cardiovascular entre patrones dietéticos altos y bajos en proteínas, donde los parámetros de función renal no tuvieron cambio alguno. Concordando con el estudio de Friedman y cols. realizado en obesos sanos durante 2 años, en el cual no se encontraron efectos deletéreos en la función renal con la administración de dietas altas en proteínas versus dietas bajas en proteínas. Y Moller et al. con intervención de DHP en adultos con obesidad y diabetes durante 1 año sin encontrar efectos adversos. Ver tabla III<sup>23, 45-50</sup>.

### ¿Requerimientos proteicos subestimados?

Actualmente una buena parte y robusta de la evidencia está saliendo a flote, indicando que un aporte proteico más allá de la IDR en población adulta sana puede conducir a una mejora en la salud del individuo. Trayendo como beneficios una mayor saciedad, pérdida de peso a expensas de tejido graso<sup>49</sup>. En adultos mayores una ingestión alta de proteínas evita la pérdida de masa



muscular y fuerza previniendo de esta manera el desarrollo de sarcopenia sin afectar la función renal proponiéndose una ingestión mínima de 1,2 gr/kg de peso/día<sup>51</sup>. Ya que la administración de 0,8 gr/kg/día solo cubre necesidades de pérdida de nitrógeno mínimas, sin tomar en cuenta otros factores como enfermedades, desgaste físico o el propio envejecimiento. Según Phillips y cols. en su publicación "Requerimientos de proteínas: Más allá de la IDR" mencionan que a pesar de las creencias persistentes de los efectos deletéreos a la salud por la práctica de dietas hiperproteicas: *"no podemos encontrar un vínculo basado en la evidencia entre las dietas con mayor contenido proteínico y la enfermedad renal."* Proponiendo estos autores y otros más, según la evidencia actual, una ingestión de proteínas de alto valor biológico (AVB) en el rango de 1,2-1,6 gr/kg de peso/día, siendo un objetivo más ideal para lograr resultados óptimos a la salud en población de adultos sanos<sup>52,53</sup>.

Por otro lado, Fenton y cols, en su revisión sistemática hacen referencia a la aplicación de los criterios de Hill para la causalidad, mostrando claramente que una asociación causal entre la carga ácida de la dieta y la enfermedad ósea osteoporótica no está respaldada por la evidencia según estos autores<sup>54</sup>. El Institute of Medicine en su artículo de posición "Ingestiones Diarias de Referencia", hacen alusión a la correlación positiva entre la ingestión proteica y la tasa de filtrado glomerular, sugiriendo que la baja ingestión proteica disminuye la propia función renal, por lo que el contenido de proteínas en la dieta no es responsable de la declinación progresiva de la función renal con la edad<sup>55</sup>. Concordando la posición anterior con el reporte de requerimientos proteicos de la OMS/FAO, citando textualmente su declaración: *"La insuficiencia renal sintomática no es el resultado de la disminución fisiológica de la tasa de filtración glomerular que ocurre con la edad, ya que los síntomas no aparecen hasta que la tasa de filtración glomerular ha disminuido mucho más de lo que ocurre con el envejecimiento. Además, la restricción proteica reduce la tasa de filtración glomerular, lo que sugiere que la disminución de la tasa de filtración glomerular con la edad es una consecuencia natural de la disminución del consumo de proteínas a medida que avanza la edad y no está relacionada con el deterioro de la función renal"*<sup>9</sup>.

Recientemente ha surgido un método denominado "Índice de oxidación de aminoácidos" (IAAO por sus siglas en inglés), esta técnica fue

validada en comparación con el estándar de oro "balance nitrogenado" para la determinación de los requerimientos proteicos. Varios autores que han utilizado este método han encontrado estimaciones que ronda los 0,91 a 1,09 gr de proteínas al día en población sana. Por otro lado, se ha estimado una media 1,3 gr/kg/día de proteína en niños preadolescentes, mostrando así una subestimación en los requerimientos de proteína de un 50%, evidenciado por un marcado retraso en el crecimiento de esta población siendo un foco importante de implicaciones para la salud pública. Proponiéndose un consumo en la dieta habitual de 1,5 a 2,2 gr de proteínas por kg de peso al día o de 10 a 35% de proteínas de la energía total, lo cual debería ser consumido por adultos como parte de una dieta completa. Con respecto al tipo o fuente de proteína sugieren que la ingestión de proteína animal conlleva mucho menos energía para obtener todos los aminoácidos esenciales a comparación las proteínas de baja calidad de origen vegetal, se tendría que consumir más calorías para la obtención de todos los aminoácidos, lo anterior aunado del consumo de frutas y vegetales en abundancia<sup>56,57,58,59</sup>.

## CONCLUSIÓN

A pesar de la gran diversidad de evidencia que existe actualmente sobre la relación proteína-riñón, aún es muy pronto para establecer parámetros de ingestión de proteínas seguros para los diferentes tipos de poblaciones. Aunque no existen contraindicaciones claras entre lesión renal asociada a DHP en individuos con función renal saludable, los potenciales riesgos teóricos deben considerarse cautelosamente de acuerdo con cada paciente y situación clínica. Se debe informar a la población general acerca de que la ingestión de DHP podría alterar la función renal. Diversos autores reconocen la ausencia de evidencia concreta sobre dietas altas en proteínas y sus efectos adversos sobre la salud renal en sujetos sanos. Aunque se recomienda no sobrepasar un aporte mayor del 25% del VET en forma proteica. Retomamos la recomendación general que proponen otros autores antes de comenzar la práctica de este tipo de patrón alimentario, todas las personas deben someterse a una determinación de creatinina sérica y prueba de albuminuria. La ingestión de proteínas para cada paciente se debe adaptar en función de su condición clínica actual, debido a que la ERC es a menudo una enfermedad silenciosa. Se debe

**TABLA III. RESUMEN DE ESTUDIOS SIN EFECTOS DELETÉREOS AL ADMINISTRAR DIETAS HIPERPROTEICAS**

Autor	Población	Intervención	Objetivo	Resultados
Knight y cols. <sup>23</sup>	Estudio prospectivo de cohorte. 1624 mujeres, (1135 con función renal normal y 489 con función renal disminuida moderada). Con rango de edad de 42 a 68 años.	Se evaluó ingestión proteica a través de cuestionarios de alimentos. La estimación de la TFG fue realizada con la fórmula MDRD.	Determinar si la ingestión de proteínas influye cambios en la tasa de función renal en mujeres durante un período de seguimiento de 11 años.	La ingestión alta de proteínas no se asoció con la disminución de la función renal en mujeres con función renal normal. Sin embargo, la ingestión alta de proteínas totales, particularmente proveniente de proteína animal no láctea, puede acelerar la disminución de la función renal en mujeres con insuficiencia renal moderada.
Schwingshack y Hoffmann <sup>45</sup>	Metaanálisis y revisión sistemática. Personas sanas, ambos sexos. Mayores de 18 años de edad. Se incluyeron 30 estudios aleatorizados controlados con una muestra total de 2160 participantes.	Se incluyeron estudios con una duración desde 1 semana hasta 24 meses y se compararon dietas altas en proteínas contra bajas en proteínas. En todos los estudios la proteína provino de origen animal excepto en uno.	Investigar los efectos de una dieta alta en proteína contra una dieta normal o baja en proteína sobre parámetros de función renal en sujetos sin enfermedad renal crónica.	Las DHP fueron asociadas con elevaciones significativas de TFG ( $p < 0.001$ ), elevaciones de urea sérica, ácido úrico sérico y calcio urinario a comparación de las otras dietas sin significancia estadística. Los autores concluyen que estos cambios se consideran mecanismos adaptativos sin ninguna relevancia clínica. El uso de este tipo de dietas en pacientes con obesidad debe manejarse con precaución.
Schwingshack y Hoffmann <sup>46</sup>	Metaanálisis y revisión sistemática. Personas sanas, ambos sexos. Mayores de 18 años de edad. Se incluyeron 15 estudios aleatorizados controlados con una muestra de 3862 participantes.	Se incluyeron estudios con una intervención mínima de 12 meses.	Comparar los efectos a largo plazo de los regímenes altos en proteína contra bajos en proteína sobre los biomarcadores de la obesidad, las complicaciones cardiovasculares y los efectos adversos de DHP sobre la función renal.	Los autores reportaron en todos los ensayos, que las DHP no afectaron la función renal evaluada mediante la medición de la creatinina sérica y microalbuminuria.
Friedman y cols. <sup>47</sup>	Estudio clínico aleatorizado controlado. Participaron 307 adultos obesos sanos americanos.	Seguimiento de 24 meses con dos grupos de intervención, uno con dieta alta proteínas y baja en hidratos de carbono contra dieta baja en grasas.	Evaluar los efectos relativos de una dieta baja en carbohidratos y alta en proteínas versus baja en grasas en los parámetros relacionados con el riñón en adultos obesos durante un período de 2 años. Hipótesis de estudio: Dietas altas en proteínas se asociarían con mayores efectos adversos renales que las bajas dietas grasas.	En individuos obesos sanos, una dieta baja en carbohidratos y alta en proteínas para perder peso durante 2 años no se asoció con efectos notablemente dañinos en la TGF, albuminuria o el balance de líquidos y electrolitos en comparación con una dieta baja en grasas. Se necesita un seguimiento adicional para determinar incluso los efectos a más largo plazo en la función renal.

**TABLA III. RESUMEN DE ESTUDIOS SIN EFECTOS DELETÉREOS AL ADMINISTRAR DIETAS HIPERPROTEICAS (cont.)**

Autor	Población	Intervención	Objetivo	Resultados
Moller y cols. <sup>48</sup>	Subestudio parte de un ensayo controlado aleatorio multicéntrico grande de 3 años "PREVIEW".	Se realizó recolección de análisis dietéticos con cuestionarios de consumo de 4 días. El seguimiento fue durante 1 año.	Evaluar el efecto de una mayor ingestión proteica sobre la función renal en hombres y mujeres pre-diabéticos > 55 años de edad.	Una mayor ingestión proteica se asoció con un aumento significativo del cociente urea urinaria/creatinina ( $p=0,03$ ) y la urea sérica ( $p=0,05$ ) después de un año. No hubo asociaciones entre el aumento de la ingesta de proteínas y el aclaramiento de creatinina, TFG estimada, cociente albumina/creatinina o creatinina sérica. No se encontró ningún deterioro de la función renal.
Berryman y cols. <sup>49</sup>	Estudio transversal observacional retrospectivo. Se incluyeron 11,111 participantes. Ambos sexos, mayores de 19 años de edad.	Los datos de los pacientes provenientes de la NHANES analizados del 2007-2010. Las asociaciones entre ingestión proteica y parámetros de salud se determinaron con el uso de modelos ajustado por sexo, raza y etnia, edad, actividad física.	Evaluar las tendencias de la fuente de proteína en los marcadores del riesgo de enfermedad cardiometabólica y la función renal en adultos estadounidenses.	Las dietas más altas en proteína animal y vegetal se asocian con menor adiposidad y no perjudican la función renal en adultos estadounidenses. En adultos sanos sin antecedentes de enfermedad renal, TFG, BUN y creatinina permanecen dentro de los rangos fisiológicos normales con un mayor consumo de proteína animal, láctea y vegetal.
Van Elswyk y cols. <sup>50</sup>	Revisión sistemática con ensayos clínicos aleatorizados controlados y estudios observacionales.	Solo se incluyeron una muestra de 26 pacientes, ambos sexos, mayores de 18 años.	Examinar la ingestión de proteínas entre la RDA (0,8 g /kg o 10-15% de energía) o una mayor ingestión de proteína ( $\geq 20\%$ pero $< 35\%$ de energía) sobre la función renal.	El aumento de la ingesta de proteínas tuvo poco o ningún efecto sobre los marcadores sanguíneos de la función renal. La evidencia informada aquí sugiere que la ingestión de proteínas por encima de la dosis diaria recomendada de los Estados Unidos no tiene efectos adversos.

BUN: blood urea nitrogen DHP: dietas hiperproteicas, NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey , MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, PREVIEW: PREvention of diabetes through lifestyle intervention and population studies in Europe and around the World, RDA: Recommended Dietary Allowance, TFG: tasa de filtración glomerular,  $p < 0,05$ : significancia estadística.

considerar que ingestiones proteicas por debajo de lo recomendado también causa un efecto deletéreo a la salud en diferentes poblaciones. Se necesitan más estudios con metodologías controladas rigurosamente para poder aplicarlos a la población general y al menos es necesario la estandarización internacional de una definición para “dieta hiperproteica”. Los resultados no son claros sobre la relación entre la ingestión alta en proteínas a largo plazo en sujetos sanos

y daño renal, lo cual no permite una conclusión consistente hasta que la evidencia científica sea más clara. La controversia continúa hasta que se demuestre lo contrario.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

La redacción del presente manuscrito se realizó sin conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. López M. Las dietas hiperproteicas y sus consecuencias metabólicas. *An Venez Nutr.* 2009;22(2):95-104.
2. Kamper AL, Strandgaard S. Long-Term Effects of High-Protein Diets on Renal Function. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:347-369. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034426>
3. Rughooputh MS, Zeng R, Yao Y. Protein Diet Restriction Slows Chronic Kidney Disease Progression in Non-Diabetic and in Type 1 Diabetic Patients, but Not in Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Glomerular Filtration Rate as a Surrogate. *PLoS One.* 2015;28;10(12):e0145505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145505>
4. Bellizzi V, Calella P, Carrero JJ, et al. Very low-protein diet to postpone renal failure: Pathophysiology and clinical applications in chronic kidney disease. *Chronic Dis Transl Med.* 2018;8;4(1):45-50. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2018.01.003>
5. Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Bocedi A, Capria A, Rovella V, Ricci G, De Lorenzo A, Di Daniele N. Is low-protein diet a possible risk factor of malnutrition in chronic kidney disease patients?. *Cell Death Discov.* 2016;2:16026. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2016.26>
6. O'Keefe JH, Cordain L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: How to become a 21st-century hunter-gatherer. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:101-108. <https://doi.org/10.4065/79.1.101>
7. Manninen, AH. High-Protein Weight Loss Diets and Purported Adverse Effects: Where is the Evidence?. *J Int Soc Sports Nutr.* 2004;1(1), 45. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-1-1-45>
8. Marckmann, P, Osther, P, Pedersen AN, Jespersen B. High-protein diets and renal health. *J Ren Nutr.* 2015;25(1),1-5. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.06.002>
9. WHO/FAO/UNU. Protein and amino acids requirements in human nutrition: Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. WHO Technical Series; no.935. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.
10. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013;14(8):542-59. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021>
11. Aparicio VA, Nebot E, Heredia JM, Aranda P. Efectos metabólicos, renales y óseos de las dietas hiperproteicas. Papel regulador del ejercicio. *Rev Andal Med Deporte.* 2010;3(4):153-158. <http://www.redalyc.org/html/3233/323327664005/>
12. Sánchez FM, Castaño MA, Blanco SC, Seijo DJ, del Valle Loarte P. La influencia de la edad en el aclaramiento de creatinina. *Rev Clin Esp.* 2007;207(3):147-53. [https://doi.org/10.1016/S0014-2565\(07\)73342-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2565(07)73342-8)
13. González AO, González AO. Envejecimiento y función renal. Mecanismos de predicción y progresión. *Nefrología.* 2011;2(5)119-30. <https://doi.org/10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11085>
14. Gregori JÁ, Musso CG, Pérez-Monteoliva NRR, del Villar JHP. ¿ Es válido el valor crítico de filtrado glomerular estimado de 60 ml/min para etiquetar de insuficiencia renal a personas mayores de 70 años? Consecuencias de su aplicación indiscriminada. *NefroPlus.* 2011;4:7-17. <https://doi.org/10.3265/NefroPlus.pre2011.Nov.11231>
15. Friedman AN. High-protein diets: potential effects on the kidney in renal health and disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(6):950-962. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.08.020>
16. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, et al. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20(1):77-85.
17. Lentine K, Wrone E. New insights into protein intake and progression of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13(3):333-336. <https://doi.org/10.1097/00041552-200405000-00011>

18. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis involving, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med.* 1982;307:652–659. <https://doi.org/10.1056/NEJM198209093071104>
19. Jia Y, Hwang SY, House JD, et al. Long-term high intake of whole proteins results in renal damage in pigs. *J Nutr.* 2010;140:1646-1652. <https://doi.org/10.3945/jn.110.123034>
20. Skov AR, Toubro S, Bülow J, Krabbe K, Parving HH, Astrup A. Changes in renal function during weight loss induced by high vs low protein low-fat diets in overweight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:1170-1177. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801048>
21. Cirillo M, Lombardi C, Chiricone D, De Santo NG, Zanchetti A, Bilancio G. Protein intake and kidney function in the middle-age population: contrast between cross sectional and longitudinal data. *Nephrol Dial Transplant.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu056>
22. Halbesma N, Bakker SJL, Jansen DF, et al., for the PREVEND Study Group. High protein intake associates with cardiovascular events but not with loss of renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1797-1804. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008060649>
23. Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhan GC. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003;138(6): 460-467. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-6-200303180-00009>
24. Ma J, Jacques PF, Hwang S-J, Troy LM, Mckeown NM, Chu AY, Fox CS. Dietary guideline adherence index and kidney measures in the Framingham Heart Study. *Am J Kid Dis.* 2016; 68(5):703-715. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.015>
25. Goraya N, Donald EW. Is Dietary Red Meat Kidney Toxic?. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(1):5-7. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060664>
26. Trinchieri A, Zanetti G, Curro A, Lizzano R. Effect of potential renal acid load of foods on calcium metabolism of renal calcium stone formers. *Eur Urol.* 2001;39:33-6. <https://doi.org/10.1159/000052556>
27. Reddy ST, Wang CY, Sakhaee K, Brinkley L, Pak CY. Effect of low carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):265-274. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.34504>
28. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):3225-3232. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000146012.44570.20>
29. Mitch WE. Metabolic and clinical consequences of metabolic acidosis. *J Nephrol.* 2006; Suppl 9:S70-5.
30. Remer T, Manz F. Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(6):1356-61. <https://doi.org/10.1093/ajcn/59.6.1356>
31. So R, Song S, Lee JE, Yoon HJ. The Association between Renal Hyperfiltration and the Sources of Habitual Protein Intake and Dietary Acid Load in a General Population with Preserved Renal Function: The KoGES Study. *PLoS One.* 2016;15(11):e0166495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166495>
32. Dogliotti E, Vezzoli G, Nouvenne A, Meschi T, Terranegra A, Mingione A, Brasacchio C et al. Nutrition in Calcium Nephrolithiasis. *J Transl Med.* 2013;11:109. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-109>
33. Bushinsky DA, Smith SB, Gavrillov KL, Gavriolov LF, Li J, Levi-Setti R. Chronic acidosis-induced alteration in bone bicarbonate and phosphate. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285(3):F532-F539. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00128.2003>
34. Ince BA, Anderson EJ, Neer RM. Lowering dietary protein to US recommended dietary allowance levels reduces urinary calcium excretion and bone resorption in young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3801-3807. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032016>
35. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, Tilea AM, Saran R, Rios-Burrows N, Williams DE, Powe NR; Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team: High dietary acid load predicts ESRD among adults with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(7):1693-1700. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014040332>
36. Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ: Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med.* 2004;164(8):885- <https://doi.org/891.10.1001/archinte.164.8.885>
37. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 (2 Suppl 1):S1-S266.
38. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, et al: Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: The Hoorn Study. *Kidney Int.* 1998;54(1):203-209. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.4495353>

39. Wrone EM, Carnethon MR, Palaniappan L, Fortmann SP. Association of dietary protein intake and microalbuminuria in healthy adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3):580-587. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50119>
40. Frank H, Graf J, Amann-Gassner U, Bratke R, Daniel H, Heemann U, et al. 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(6):1509-16. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27601>
41. Kontessis P, Jones S, Dodds R, Trevisan R, Nosadini R, Fioretto P et al. Renal, metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins. *Kidney Int.* 1990;38(1):136-144. <https://doi.org/10.1038/ki.1990.178>
42. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, Jones H, Hutchison FN: Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int.* 1986;29(2):572-577. <https://doi.org/10.1038/ki.1986.36>
43. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, & Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(2):235-245. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12264>
44. Westerterp-Plantenga MS, Lemmens SG, Westerterp KR. Dietary protein - its role in satiety, energetics, weight loss and health. *Br J Nutr.* 2012;108(2):105-112 <https://doi.org/10.1017/S0007114512002589>
45. Schwingshackl L, 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(5):e97656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097656>
46. Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low-fat diets either low or high in protein on cardiovascular and metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2013;12:48. <http://doi.org/10.1186/1475-2891-12-48>
47. Friedman AN, Ogden LG, Foster GD, Klein S, Stein R, Miller B, et al. Comparative effects of low-carbohydrate high-protein versus low-fat diets on the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(7):1103-11. <http://doi.org/10.2215/CJN.11741111>
48. Møller G, Rikardt Andersen J, Ritz C. et al. Higher Protein Intake Is Not Associated with Decreased Kidney Function in Pre-Diabetic Older Adults Following a One-Year Intervention-A Preview Sub-Study. *Nutrients.* 2018;9;10(1). pii: E54. <http://doi.org/10.3390/nu10010054>
49. Berryman CE, Agarwal S, Lieberman HR. et al. Diets higher in animal and plant protein are associated with lower adiposity and do not impair kidney function in US adults. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(3):743-9. <http://doi.org/10.3945/ajcn.116.133819>
50. Van Elswyk ME, Weatherford CA, McNeill SH. A Systematic Review of Renal Health in Healthy Individuals Associated with Protein Intake above the US Recommended Daily Allowance in Randomized Controlled Trials and Observational Studies.
51. Bertolo RF, Ma DW. Advances in Protein Nutrition Across the Lifespan. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(5):563. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0104>
52. Rendón-Rodríguez, R, Osuna-Padilla I. A. El papel de la nutrición en la prevención y manejo de la sarcopenia en el adulto mayor. *Nutr Clin Med.* 2018;12(1):23-36. <https://doi.org/10.7400/NCM.2018.12.1.5060>
53. Phillips SM, Chevalier S, Leidy HJ. Protein "requirements" beyond the RDA: implications for optimizing health. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2016;41(5):565-572, <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0550>
54. Wu G. Dietary protein intake and human health. *Food Funct.* 2016;7(3):1251-65. <https://doi.org/10.1039/c5fo01530>
55. Fenton TR, Tough SC, Lyon AW, Eliasziw M, Hanley DA. Causal assessment of dietary acid load and bone disease: a systematic review & meta-analysis applying Hill's epidemiologic criteria for causality. *Nutr. J.* 2011;10:41 <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-41>
56. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. The National Academies Press, Washington, DC, USA. 2005. <https://doi.org/10.17226/10490>
57. Pencharz PB, Elango R, Wolfe RR. Recent developments in understanding protein needs - How much and what kind should we eat?. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(5):577-80. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0549>
58. Pedersen AN, Kondrup J, Børsheim E. Health effects of protein intake in healthy adults: a systematic literature review. *Food Nutr Res.* 2013;Jul 30;57. <https://doi.org/10.3402/fnr.v57i0.21245>
59. Cuenca-Sánchez M, Navas-Carrillo D, Orenes-Piñero E. Controversies surrounding high-protein diet intake: Satiating effect and kidney and bone health. *Adv. Nutr.* 2015;6;260-266.