



¿Tiene justificación el aporte de fibra con prebióticos en enfermedad renal crónica? Influencia sobre las toxinas urémicas. Utilidad o ficción

Is the contribution of fiber with prebiotics justified in chronic kidney disease? Influence on uraemic toxins. Utility or fiction

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un importante problema de salud mundial que desafía a los pacientes y a las autoridades sanitarias. El consumo de fibra beneficia a los enfermos renales al actuar de forma preventiva sobre los factores de riesgo asociado, mejorando la composición de la microbiota intestinal o reduciendo la acidosis metabólica y la inflamación (1). El enfoque convencional en el manejo dietético en ERC, que abarca malnutrición, sarcopenia, desgaste proteico energético y sobrecarga de volumen, se está expandiendo hacia el mantenimiento de la salud intestinal. La razón que soporta este manejo dietético en la ERC se deriva del rol emergente de la población bacteriana intestinal, denominada microbiota intestinal, como un factor de riesgo importante en la ERC (2). Cada vez se presta más atención a la modulación de la microbiota intestinal modificando la composición de la dieta para incorporar un número más significativo de alimentos vegetales (3).

Es por ello que el manejo nutricional en la ERC ha cambiado en los últimos años, pasando de dietas restrictivas a la nutrición de precisión, buscando una correcta ingesta de macro y micronutrientes que mejoran el estado nutricional del paciente.

El aumento de los productos bacterianos circulantes de origen intestinal activa la inmunidad innata, promueve la inflamación y aumenta la incidencia de enfermedades cardiovasculares y mortalidad (4). Se ha establecido, en varios estudios, una estrecha correlación entre la alteración de la comunidad microbiana y la progresión de la ERC (5). Además se evidenció una importante diferencia en el perfil fecal entre pacientes con ERC y población sana (6). Cada vez es más relevante la importancia de las toxinas generadas por el metabolismo de la microbiota intestinal. Aproximadamente 10 g de proteínas llegan diariamente al colon, donde son procesadas por bacterias intestinales a metabolitos como amonio, aminas, tioles, fenoles e indoles (7).

Los productos de fermentación colónica se eliminan en gran parte a través de las heces, aunque una parte es absorbido y eliminado por vía renal. En el contexto de la ERC, estos productos pueden, por lo tanto, acumularse (8). Varias moléculas han sido identificadas como toxinas urémicas, como indol sulfato (IS), P-cresol sulfato (PCS) y fenil sulfato (FS) (7). IS y PCS son las dos toxinas urémicas más estudiadas por su toxicidad cardiovascular. Estas no pueden ser eliminadas por las membranas de diálisis, pero son parcialmente excretadas en pacientes con función renal residual mediante secreción en el túbulo proximal (8). En la ERC se elevan los niveles de los productos avanzados de la glicación (AGE) porque su excreción renal está reducida, y la formación endógena puede aumentar debido al estrés oxidativo y, en pacientes con diabetes *mellitus*, derivan de la hiperglucemia. La ingesta de fibra puede reducir los niveles séricos de

editorial

AGE y la velocidad de la onda del pulso (pwv), y esta reducción podría ayudar a prevenir eventos cardiovasculares (9,10).

Varias intervenciones terapéuticas han sido exploradas para mejorar la disbiosis intestinal y así reducir la absorción de toxinas urémicas y el paso de endotoxinas desde la luz intestinal (11). Las toxinas urémicas podrían reducirse mediante el aumento selectivo de las bacterias sacarolíticas (que digieren la fibra dietética) y la disminución de bacterias proteolíticas (proteínas y aminoácidos fermentadores) en el colon.

Las fibras dietéticas se dividen en dos grupos: a) fibras insolubles, que son, en general, menos procesadas durante la digestión y contribuyen más a agregar volumen a la masa fecal y a la mejora de la motilidad intestinal; y b) fibras solubles, carbohidratos fermentables que son fuente de varios metabolitos importantes derivados de la microbiota como ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ácidos biliares, poliaminas, iones, fenoles y vitaminas, todos con distintas acciones en las células huésped (12).

Una dieta rica en fibra proporciona energía a la flora intestinal y permite a los aminoácidos que llegan al colon incorporarse a las proteínas bacterianas y excretarse en vez de ser fermentados en solutos urémicos (13). En la ERC existe una relación directa entre la proporción de proteína dietética/fibra y concentraciones de PCS y IS, por lo que una dieta con una baja proporción de proteínas/fibra puede ser beneficiosa (14). Una alta ingesta de fibra se ha asociado con niveles plasmáticos más altos de adiponectina antiinflamatoria y niveles más bajos niveles de interleucina-6 y proteína C reactiva (PCR). Según los resultados del Nacional Encuesta de Examen de Salud y Nutrición (NHANES III), con 14.533 participantes, una alta la ingesta de fibra reduce los niveles de PCR mucho más marcadamente en los pacientes renales que en el resto (38 % por cada 10 g/día de aumento en la ingesta total de fibra frente al 11 % en personas sin enfermedad renal). Además, en la población con ERC, una mayor ingesta de fibra se asoció con menor mortalidad, mientras que en personas sin enfermedad renal no tuvo efectos sobre la mortalidad (13).

La restauración de la microbiota intestinal con suplementación de prebióticos, probióticos o simbióticos ha emergido como un importante potencial terapéutico en la ERC (14). En la actualidad no hay estudios de intervención a larga escala con calidad sobre eventos clínicamente relevantes para apoyar el uso generalizado de estos suplementos dietéticos (15). Estudios con tamaño muestral pequeño han demostrado que la administración de *Bifidobacterium longum* en cápsulas entéricas a pacientes con ERC tuvo efectos mínimos sobre la progresión de la enfermedad renal (13).

La inulina, un polisacárido de fructano de almacenamiento natural, sin sabor, con un grado de polimerización de 2 a 60, que consta de una cadena lineal de unidades de fructosa, con unidades de glucosa en el extremo final, fibra dietética soluble en agua que proporciona varios beneficios para la salud, como regular la glucosa en sangre, reducir la obesidad y la prevención de enfermedades cardiovasculares, ha sido estudiado en diferentes poblaciones (15,16). La fuente natural de la inulina es la achicoria y la alcachofa de Jerusalén en la familia *Asteraceae*. Las raíces de la achicoria contienen 40 % de inulina y los tubérculos de la alcachofa de Jerusalén un 18 %. Además existen preparados comerciales para uso dietético (17-19).

En este número de la revista *Nutrición Hospitalaria*, Liyang Chang y cols. (20) publican los resultados de un elegante estudio aleatorizado, controlado, placebo-control, en 54 pacientes con ERC 3b-5ND, aleatorizados, en dos grupos, valorando la ingesta proteica dietética mediante un diario dietético de 3 días y niveles de nitrógeno en orina de 24 horas, con periodo de intervención de 12 semanas. Este estudio tuvo como objetivo evaluar si una dieta baja en sal (< 100 meqv/día) y baja en proteínas (06-08 g/kg/día) suplementada con 10 g de inulina, como prebiótico, podría reducir los niveles séricos de toxinas urémicas IS y PC en pacientes con ERC, al objeto de aportar evidencia para el ajuste de las prescripciones dietéticas de pacientes hospitalizados y de pacientes ambulatorios. Secundariamente los autores evaluaron sus efectos sobre los marcadores inflamatorios, estado nutricional y función renal. Los autores encontraron un descenso de los niveles séricos de IS y PCS en el grupo tratado. La correlación de la reducción del nivel de IS y PCS fue similar entre la población de estudio ($r = 0,570$, $p < 0,05$). Los niveles de marcadores inflamatorios en ambos grupos disminuyeron después de la intervención. Se observó una disminución significativa en los niveles de IL6 en el grupo que recibió inulina en comparación con el grupo que solo recibió LPD ($p = 0,029$). No encontraron diferencias en los marcadores nutricionales ni variaciones significativas en la función renal.

Sus resultados mejoran nuestra comprensión sobre la posible utilización de Inulina como prebiótico en la reducción de las toxinas urémicas, IS, PCS unidas a proteínas en la ERC.

En resumen, las toxinas urémicas se han asociado con aumento de la inflamación, estrés oxidativo y han sido implicadas en varias complicaciones relacionadas con la ERC, incluyendo enfermedades cardiovasculares, anemia, alteraciones del metabolismo óseo-mineral y la progresión de la ERC.

El uso de una dieta rica en vegetales, técnicas culinarias adecuadas, y uso de prebióticos, probióticos, o los simbióticos, junto con el consejo dietético, podrían muy bien mejorar la disbiosis y/o el aumento de la permeabilidad intestinal, reduciendo la formación de toxinas urémicas y mejorando la microbiota intestinal (21).

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflicto de interés.

Secundino Cigarrán Guldrís
Servicio de Nefrología. Hospital Ribera Polusa. Lugo

Bibliografía

1. AIRG-E; EKPF; ALCER; FRIAT; REDINREN; RICORS2040; SENEFRO; SET; ONT. The burden of disease invisible to research funders. *Nefrología (Engl Ed)* 2022;42(1):65-84. DOI: 10.1016/j.nefro.2021.09.005
2. Cigarrán Guldrís S, González Parra E, Cases Amenós A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrología* 2017;37(1):9-19. DOI: 10.1016/j.nefro.2016.05.008
3. Osuna-Padilla, I.A.; Leal-Escobar, G. Kidney-gut axis disruption in chronic kidney disease: Causes, consequences and treatment strategies. *Rev Esp Nutr Hum Diet* 2017;21:174-83.
4. Vanholder R, Glorieux G. The intestine and the kidneys: a bad marriage can be hazardous. *Clin Kidney J* 2015;8(2):168-79. DOI: 10.1093/ckj/sfv004
5. Wu I-W, Hsu K-H, Lee C-C, Sun C-Y, Hsu H-J, Tsai C-J, et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(3):938-4. DOI: 10.1093/ndt/gfq580
6. Vaziri ND, Liu S-M, Lau WL, Khazaeli M, Nazerteherani S, Farzaneh SH, et al. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS One* 2014;9:e114881. DOI: 10.1371/journal.pone.0114881
7. Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BR, Verbeke K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int Suppl* 2009;(114):S12-19. DOI: 10.1038/ki.2009.402
8. Masereeuw R, Mutsaers HA, Toyohara T, Abe T, Jhawar S, Sweet DH, et al. The kidney and uremic toxin removal: glomerulus or tubule? *Semin Nephrol* 2014;34:191-208. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.010
9. Snelson M, Clarke RE, Coughlan MT. Stirring the Pot: Can Dietary Modification Alleviate the Burden of CKD? *Nutrients* 2017;9:265.
10. Demirci BG, Tatal E, Eminsoy IO, Kulah E, Sezer S. Dietary Fiber Intake: Its Relation With Glycation End Products and Arterial Stiffness in End-Stage Renal Disease Patients. *J Ren Nutr* 2019;29(3):209-20. DOI: 10.1053/j.jrn.2018.08.007
11. McFarlane C, Ramos CI, Johnson DW, Campbell KL. Prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Nutr* 2019;29(3):209-20. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.12.021
12. Cigarrán Guldrís S, Latorre Catalá JA, Sanjurjo Amado A, Menéndez Granados N, Piñeiro Varela E. Fibre Intake in Chronic Kidney Disease: What Fibre Should We Recommend? *Nutrients* 2022;14(20):4419. DOI: 10.3390/nu14204419
13. Krishnamurthy VM, Wei G, Baird BC, Murtaugh M, Chonchol MB, Raphael KL, et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;81(3):300-6. DOI: 10.1038/ki.2011.355
14. Cases A, Cigarrán-Guldrís S, Mas S, Gonzalez-Parra E. Vegetable based diets for chronic kidney disease? It is time to reconsider. *Nutrients* 2019;11(6):1263. DOI: 10.3390/nu11061263
15. Wan X, Guo H, Liang Y, Zhou C, Liu Z, Li K, et al. The physiological functions and pharmaceutical applications of inulin: A review. *Carbohydrates Polymers* 2020;246:116589. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116589
16. Li L, Xiong Q, Zhao J, Lin X, He S, Wu N, et al. Inulin-type fructan intervention restricts the increase in gut microbiome-generated indole in patients with peritoneal dialysis: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr* 2020;111(5):1087-99. DOI: 10.1093/ajcn/nqz337
17. Du M, Cheng X, Qian L, Huo A, Chen J, Sun Y. Extraction, Physicochemical Properties, Functional Activities and Applications of Inulin Polysaccharide: a Review. *Plant Foods Hum Nutr* 2023;78(2):243-52. DOI: 10.1007/s11130-023-01066-6
18. Rolnik A, Olas B. The plants of the asteraceae family as agents in the protection of human health. *Int J Mol Sci* 2021;22:3009. DOI: 10.3390/ijms22063009
19. Maraveas C, Bayer IS, Bartzanas T. Recent advances in antioxidant polymers: from sustainable and natural monomers to synthesis and applications. *Polymers* 2021;13:2465. DOI: 10.3390/polym13152465
20. Chang L, Tian R, Guo Z, He L, Li Y, Xu Y, Zhang H. Low-protein diet supplemented with inulin lowers protein-bound toxin levels in patients with stage 3b-5 chronic kidney disease: a randomized controlled study. *Nutr Hosp* 2023;40(4):819-28. DOI: 10.20960/nh.04643
21. Farhangi MA, Dehghan P, Namazi N. Prebiotic supplementation modulates advanced glycation end-products (AGEs), soluble receptor for AGEs (sRAGE), and cardiometabolic risk factors through improving metabolic endotoxemia: a randomized-controlled clinical trial. *Eur J Nutr* 2020;59(7):3009-21. DOI: 10.1007/s00394-019-02140-z