

Jornadas del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes Alteraciones electrolíticas y del metabolismo en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica. Parte 2.5

Conference of the Nephropathy Committee of the Argentine Diabetes Society Electrolyte and metabolism alterations in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. Part 2.5

Elbert, Alicia; Aranguren, María Florencia; Arinovich, Bárbara; Bensusan, Teresa; Dávila, Fabiana; De'Marziani, Guillermo; Dieuzeide, Guillermo; Lueje, Natalia; Medek, Gabriela; Menéndez, Estrella; Nader, Emilio; Obregon, Liliana Miriam; Soutelo, Jimena; Vázquez, Fabiana; Volta, Mariela; Castaño, Yanina

Alicia Elbert

Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

María Florencia Aranguren

Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Bárbara Arinovich

Consultorios Privados Cabildo y Céspedes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Teresa Bensusan

Centro Médico Cepem, Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Fabiana Dávila

Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Guillermo De'Marziani

Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Provincia de Buenos Aires, Argentina

Guillermo Dieuzeide

Universidad de Buenos Aires (UBA), Hospital Nuestra Señora del Carmen, Chacabuco, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Natalia Lueje

Hospital Antonio Cetrángolo, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Gabriela Medek

Resumen: En el paciente con diabetes mellitus (DM) y enfermedad renal crónica (ERC), las alteraciones electrolíticas y metabólicas constituyen un verdadero desafío. En noviembre de 2021, el Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes realizó una jornada científica con el objetivo de actualizar las alteraciones hidroelectrolíticas y del metabolismo óseo mineral, y las consideraciones dietarias en ERC y DM.

Palabras clave: diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, alteraciones electrolíticas, metabolismo óseo mineral, dieta.

Abstract: In patients with diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD), electrolyte and metabolic alterations constitute a real challenge. In November 2021, the Nephropathy Committee of the Argentine Diabetes Society held a scientific conference with the aim of updating hydroelectrolytic and mineral bone metabolism disorders, and dietary considerations in CKD and DM.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, electrolyte disturbances, mineral bone metabolism, diet.

Medical Scientific Liaison Novo Nordisk, Vicente
López, Buenos Aires, Consultorio de Diabetes
Sanatorio Finochietto, Ciudad Autónoma de Buenos
Aires, Argentina

Estrella Menéndez

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas
“Norberto Quirno” (CEMIC), Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina

Emilio Nader

Consultorio particular, Tucumán, Argentina

Liliana Miriam Obregon

Centro Único Coordinador de Ablación e Implante
de la Provincia de Buenos Aires (CUCAIBA-CRAI
Sur-HIGA), Hospital General San Martín de La Plata,
Provincia de Buenos Aires, Argentina

Jimena Soutelo

Hospital Churrua Visca, Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina

Fabiana Vázquez

Hospital Británico, sede Vicente López, Provincia de
Buenos Aires, Argentina

Mariela Volta

Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad
Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Yanina Castaño

casyanina@hotmail.com

CETRO (Centro de Estudios y Tratamiento Renal
Olavarría), Provincia de Buenos Aires, Argentina

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Sociedad Argentina de Diabetes, Argentina

ISSN: 0325-5247

ISSN-e: 2346-9420

Periodicidad: Cuatrimestral

vol. 56, núm. 3, 2022

editor@revistasad.com

Recepción: 31 Marzo 2022

Aprobación: 30 Mayo 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/451/4513758009/>

La Revista de la SAD está licenciada bajo Licencia Creative
Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0
Internacional.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

MICROBIOTA INTESTINAL Y ERC

Desde el inicio de la ERC se producen cambios en la microbiota intestinal que agravan el estado metabólico propio de la uremia, como aumento de bacterias aerobias y anaerobias en el duodeno y yeyuno, disminución de *Lactobacillaceae* y *Prevotellaceae* en íleon, y sobrecrecimiento 100 veces mayor de bacterias aerobias en el colon.

La disbiosis intestinal urémica es provocada por varias causas:

- Deterioro de la función renal. La disminución de la eliminación de urea aumenta su ingreso hacia el tracto gastrointestinal para su eliminación final. Además, la asimilación alterada de las proteínas dietarias genera aumento de bacterias proteolíticas con actividad ureasa, uricasa y otras enzimas productoras de metabolitos nocivos y disminución de la producción de sustancias beneficiosas, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) de origen bacteriano².
- Prolongación del tiempo del tránsito intestinal. Debido a una menor ingesta de fibras y administración de quelantes del fósforo y resinas de intercambio iónico.
- Edema de la pared intestinal.
- Acidosis metabólica.
- Tratamiento con hierro y antibióticos.
- Cambios alimentarios como un menor consumo de fibra dietética¹⁻³.

Las situaciones mencionadas producen aumento del pH intestinal y los niveles de amonio y otros tóxicos como indoles (*indoxyl sulfato*, IS), fenoles (*p-cresyl sulfato*: PCS), tioles, hipuratos y aminos como N-óxido de trimetilamina (TMAO) que pueden traspasar la barrera intestinal. Estas toxinas urémicas elevadas pueden dañar las células tubulares renales y favorecer la progresión de la enfermedad. Como ejemplo, el IS se relaciona con la fibrosis tubulointersticial y la progresión de la esclerosis glomerular, la rigidez vascular, la calcificación aórtica y la mayor mortalidad cardiovascular. El PCS aumenta la permeabilidad endotelial y contribuye a la progresión de la ERC y de la ECV. Niveles elevados de TMAO se asocian con patología coronaria. También intervienen en el desarrollo de la anemia de la ERC. El IS interfiere en la síntesis de la eritropoyetina y en la eriptosis (muerte programada de eritrocitos), y en el metabolismo óseo mineral al promover el estrés oxidativo en los osteoblastos e inducir resistencia a la PTH¹⁻⁵.

La disbiosis urémica y el aumento de productos tóxicos provocan la pérdida de la función de barrera de la pared intestinal. Los AGCC producidos por una microbiota intestinal sana cumplen un rol fundamental en el mantenimiento de la estructura de la pared intestinal, alterándose en disbiosis urémica. Varizi et al. mostraron que en humanos y en animales con ERC avanzada se produce una desintegración de la estructura de la barrera epitelial colónica por la pérdida de las proteínas de unión intercelular claudina-1, ocludina y zonulina, permitiendo la entrada en la circulación sistémica de endotoxinas y otros contenidos lumbinales nocivos⁶. El ingreso de endotoxinas bacterianas genera endotoxemia metabólica y desencadena un estado inflamatorio de bajo grado y aumento del estrés oxidativo. La consecuencia final será la progresión de la ERC, la alteración de la respuesta inmune, el síndrome de desgaste proteico energético, la aterosclerosis, la enfermedad ósea, la neurotoxicidad, la disminución de la actividad de la eritropoyetina, etc.^{1,4,5}.

Se ha planteado que la disbiosis urémica de los pacientes con ERC podría ser terapéuticamente modificable con la administración de probióticos, prebióticos y simbióticos que podrían disminuir competitivamente la población de bacterias intestinales fermentadoras de proteínas disminuyendo la producción de toxinas urémicas. Esto se lograría modificando la tasa hidratos de carbono/proteínas y aumentando la producción de AGCC. Se realizaron estudios para demostrar la efectividad de esta estrategia pero, una revisión sistemática realizada por Mc Farlane et al. descubrió que los resultados fueron contradictorios con una evidencia limitada para apoyar el uso de prebióticos, probióticos y/o simbióticos en el manejo de la ERC. La mayoría de los estudios encontró baja evidencia acerca del efecto de la suplementación nutricional sobre TFG, creatinina

y urea séricas, IS sérico, PCS sérico, glucemia, perfil lipídico o peso corporal. Respecto de la modificación de la microbiota luego de la suplementación simbiótica, aunque hubo aumento de *Bifidobacterium* y *Lachnospiraceae*, y disminución de *Ruminococcaceae*, la formulación y dosificación difirió entre los estudios; además, los cambios se evaluaron con muestras fecales lo cual pudo no reflejar los cambios en la mucosa colónica⁷.

Otra reciente revisión sistemática evaluó el efecto de los bióticos sobre la urea sérica, BUN, creatinina sérica y algunos perfiles metabólicos como malondialdehído (MDA, marcador de estrés oxidativo), proteína C reactiva (PCR, marcador inflamatorio), IS y PCS en ERC. Se encontró que los efectos de los bióticos sobre la urea sérica resultaron inconsistentes y en niveles muy bajos a moderados de certeza de la evidencia debido al riesgo de sesgo e imprecisión de los datos. Adicionalmente, la ingesta de bióticos pareció disminuir significativamente los niveles de MDA, PCR y PCS sin afectar los niveles de creatinina sérica en ERC; lo mismo ocurrió con el impacto de la ingesta de fibra sobre la progresión de la ERC. Según esta revisión, la fuerza de la evidencia acerca de los beneficios de estos suplementos nutricionales sobre la proteinuria y la función renal fue baja a muy baja y no pareció mejorar el pronóstico de la ERC. Se concluyó que la recomendación de estos suplementos nutricionales en pacientes con ERC debe analizarse teniendo en cuenta los beneficios sobre los efectos adversos. En el futuro deben considerarse muestras grandes y multicéntricas para verificar los beneficios de suplementos nutricionales en ERC⁸.

CONCLUSIÓN

Si bien es probable que en un futuro se demuestre con certeza que los bióticos pueden mejorar la disbiosis urémica, los mecanismos implicados son complejos, multifactoriales e interdependientes, y requieren de intervenciones mucho más amplias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramezani A, Raj D. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:657-670
2. Rysz J, Franczyk B, Lawinski J, et al. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota. *Toxins* 2021;13:252.
3. Cigarran-Guldrisa S, González-Parrab E, Cases-Amenós A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrología* 2017;37(1):9-19.
4. Ramezani A, Massy Z, Meijers B, et al. Role of the gut microbiome in uremia: A potential therapeutic target. *Am J Kidney Dis* 2016;67(3):483-498.
5. Osuna-Padilla IA, Leal-Escobar G. Alteraciones en el eje intestino-riñón durante la enfermedad renal crónica: causas, consecuencias y propuestas de tratamiento. *Rev Esp Nutr Hum Diet* 2017;21(2):174-83.
6. Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: A major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21:587-92.
7. McFarlane C, Ramos CI, Johnson DW, Campbell KL. Prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Ren Nutr* 2019;29(3):209-220.
8. Lin PC, Chou CL, Ou SH, Fang TC, Chen JS. Systematic review of nutrition supplements in chronic kidney diseases: A GRADE Approach. *Nutrients* 2021;13(2):469.