



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

BiblioM@il

RENAL

Búsqueda bibliográfica sobre síndrome de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica.

Dra. Nery Sablon
Médico Especialista en Nefrología
Las Palmas de GC

JULIO 2022





ÍNDICE



Unraveling the Metabolic Hallmarks for the Optimization of Protein Intake in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients.

3

La **autora** de la búsqueda bibliográfica y contenido de **BiblioM@il Renal** es la **Doctora Nery Sablon** médico especialista en Nefrología



Unraveling the Metabolic Hallmarks for the Optimization of Protein Intake in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients.

Patricia Gonzalez¹, Pedro Lozano² and Francisco Solano³.

• Project Manager, Fresenius Kabi España, Sociedad Anonima Unipersonal, Marina 16-18, 08005 Barcelona, Spain

• Department of Biochemistry and Molecular Biology "B" and Immunology, Faculty of Chemistry, Campus de Espinardo, University of Murcia, 30100 Murcia, Spain; plozanor@um.es

• Department of Biochemistry and Molecular Biology "B" and Immunology, IMIB (Murcian Institute of Health Research), Faculty of Medicine, Campus de Espinardo, University of Murcia, 30100 Murcia, Spain

Correspondence: patricia.gonzalez@fresenius-kabi.com (P.G.); psolano@um.es (F.S)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8954715/>

JUSTIFICACIÓN

La cantidad diaria y la calidad de la proteína que debe administrarse mediante nutrición enteral en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) antes de la diálisis es un tema ampliamente estudiado, pero aún controvertido.

Esto se debe a un compromiso entre la proteína necesaria para mantener la proteostasis muscular evitando la sarcopenia, la cantidad mínima requerida para prevenir la uremia y la acumulación de sustancias tóxicas nitrogenadas en la sangre debido a las limitaciones de la función renal.

Este artículo resalta algunas características intracelulares y extracelulares que deben considerarse para reconciliar esos dos factores opuestos.

Por un lado, se discuten las condiciones fisiológicas y los efectos secundarios habituales asociados con la ERC, mTOR y otras

proteínas y nutrientes involucrados en la regulación de la síntesis de proteínas en el tejido muscular. Por otro lado, se destacan las principales características digestivas de las proteínas más comunes utilizadas para la formulación de nutrición enteral (es decir, suero de leche, caseína y proteína de soja), debido a la importancia de suministrar aminoácidos claves al suero y los tejidos para mantener su concentración por encima del umbral anabólico necesario para la síntesis activa de proteínas, minimizando así las vías catabólicas que conducen a la formación de urea.

En las enfermedades crónico degenerativas relacionadas con el metabolismo y la excreción de nitrógeno, como la enfermedad renal crónica (ERC), la optimización de la cantidad de proteína ingerida en la dieta es especialmente relevante.

La aparición de trastornos metabólicos y la naturaleza de la mezcla de aminoácidos resultante de la digestión de proteínas, el estado general del paciente y la gravedad de la ERC implica que la ingesta adecuada de proteínas debe considerarse cuidadosamente. Los pacientes con ERC generalmente se clasifican en cinco etapas de acuerdo con la TFGe y la albuminuria, pero para fines de urea y otras moléculas nitrogenadas, las cinco etapas pueden condensarse en dos grandes grupos. Aquellos en prediálisis con una terapia conservadora, y aquellos con ERC avanzada que se someten a diálisis periódica. En este contexto, las directrices de nutrición de la Kidney Disease Quality Initiative-National Kidney Foundation (KDO-QI-NKF) recomiendan una ingesta de proteínas de 0,6 a 0,8 g/kg/día para pacientes prediálisis con ERC con una ingesta energética de 30 kcal/kg/día. Por otro lado, la cantidad de proteína recomendada para pacientes con ERC avanzada es superior a 0,8 g/kg/día (hasta 1,0-1,2) para compensar el aumento de la pérdida de proteínas y aminoácidos durante la diálisis.

El grado de albuminuria también es un factor clave a la hora de ajustar la cantidad diaria de proteína.

Centrándose en los pacientes con ERC prediálisis, la optimización en la ingesta de proteínas es necesaria debido a dos factores contradictorios. Por un lado, esta enfermedad requiere una restricción proteica en la dieta para minimizar la uremia en general, que implica un exceso de moléculas tóxicas nitrogenadas en la sangre, principalmente amonio o urea. Estos metabolitos se originan como consecuencia del metabolismo del

tejido proteico, incluida la microbiota intestinal. Por otro lado, una reducción en la ingesta de proteínas para minimizar la contribución del ciclo de la urea podría conducir a un riesgo de desnutrición proteica con el consiguiente déficit en el suministro de aminoácidos esenciales que se requieren para el reemplazo de las proteínas corporales. Este déficit daría lugar a una pérdida en la capacidad de síntesis de proteínas, que afecta especialmente al tejido muscular, produciendo pérdida muscular magra y sarcopenia, pero también a otros tejidos, como la síntesis hepática de albúmina. De esa manera, un déficit de ingestión de proteínas pone a estos pacientes en un alto riesgo de desnutrición.

Por lo tanto, se supone que uno de los principales objetivos para los pacientes con ERC prediálisis es la optimización de la cantidad y calidad de la ingesta de proteínas para mantener la proteostasis muscular sin la promoción de la ureagénesis.

Sin embargo, la ingesta de proteínas en pacientes con ERC debe tener en cuenta una serie de factores fisiopatológicos generalmente relacionados con las condiciones de ERC. Además de prestar atención al equilibrio de nitrógeno, entre el nitrógeno ingerido y excretado, los pacientes suelen presentar situaciones metabólicas alteradas, como disregulación hormonal, acidosis metabólica, resistencia a la insulina, estrés oxidativo, inflamación crónica e hiperfosfatemia. Por lo tanto, el aumento de los niveles de estrés oxidativo es una característica destacada en los pacientes con ERC que debe ser considerada.

Por otro lado, la fuente de ingesta de proteínas también debe considerarse más allá de las necesidades diarias de aminoácidos esenciales, debido a las funciones del sensor y la síntesis de proteínas que controlan. El problema es complejo y controvertido a pesar de la gran cantidad de estudios disponibles.

Esta revisión tiene como objetivo destacar algunos conocimientos metabólicos sobre los principales factores que deben considerarse para un diseño racional de la ingesta de proteínas con el objetivo de preservar la proteostasis muscular en pacientes con ERC prediálisis bajo tratamiento conservador.

El objetivo de este aporte no es la propuesta y cuantificación de la cantidad de proteína

que se debe administrar, pues existen muchas recomendaciones de sociedades científicas y comités de nutrición además de las mencionadas anteriormente, muchas otras y excelentes y actualizadas revisiones para cumplir con ese punto.

DESARROLLO

Efectos secundarios de la ERC y sus condiciones asociadas habituales:

La **Figura 1** muestra los principales trastornos metabólicos que pueden estar asociados con los pacientes con ERC.

Estos pacientes muestran una disminución significativa en la capacidad de excreción de la sustancia tóxica nitrogenada y la hiperuremia. Esta es la razón principal por la que se recomienda una dieta baja en proteínas, y la preservación de la proteína muscular se ve comprometida. Además de eso, los pacientes con ERC solían tener niveles disminuidos de hormonas anabólicas, pero un aumento en la secreción de varios factores de crecimiento. Estas alteraciones aumentan el umbral de las vías de detección de nutrientes como el mTOR en el tejido muscular y simultáneamente inducen hipertrofia renal y daño por fibrosis en el tejido glomerular y renal, vasoconstricción y otros efectos relevantes.

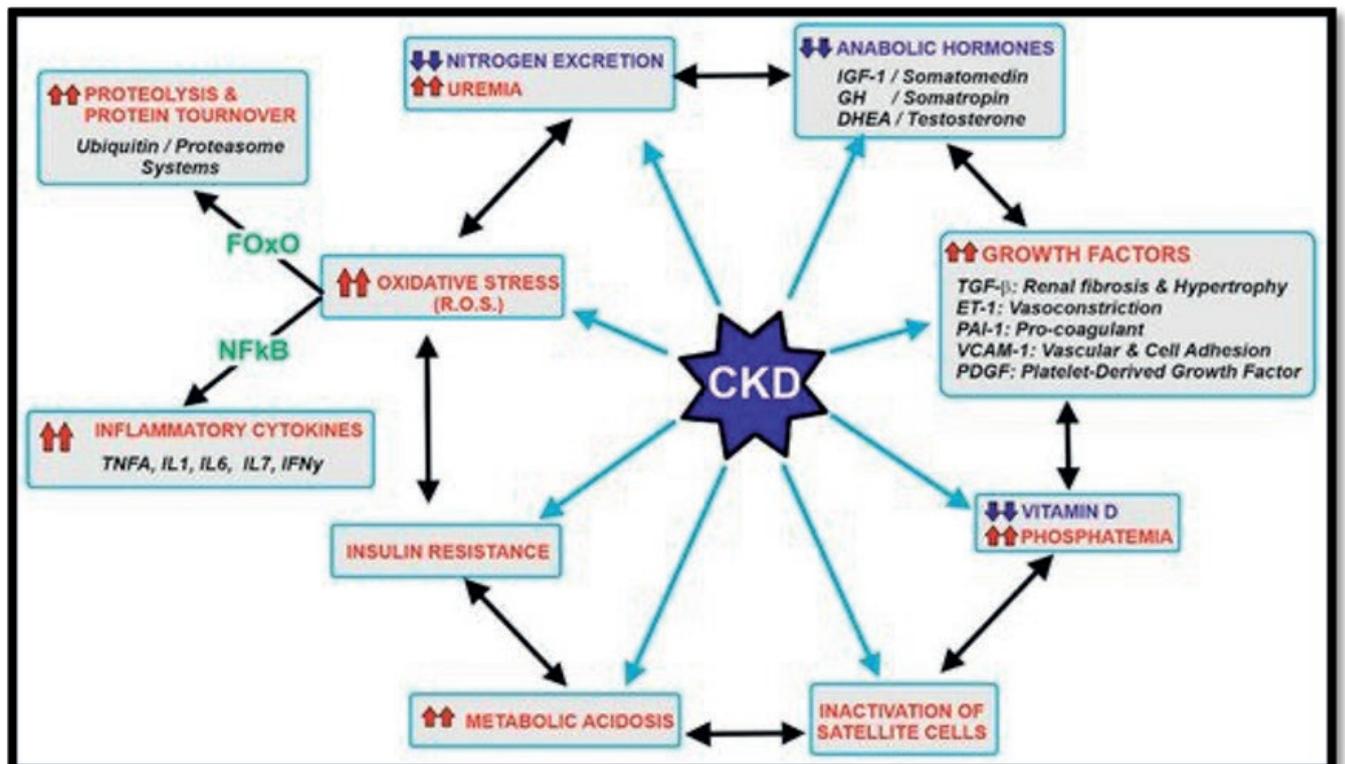


Figura 1. Anomalías metabólicas generalmente asociadas con pacientes con ERC. Comenzando en el lado superior izquierdo, la pérdida gradual de la función renal conduce a una disminución en la eficiencia de la excreción de nitrógeno y la uremia posterior. Esto debe estar relacionado con recomendar un control en la ingesta de proteínas en la dieta, que es el objetivo principal de esta revisión. Otras anomalías incluyen una disminución en los niveles de hormonas anabólicas, aumento en una serie de factores de crecimiento, disminución de la vitamina D y sus efectos, inactivación de las células satélite musculares necesarias para la renovación adecuada de miocitos, acidosis metabólica y el desarrollo de resistencia a la insulina, hiperglucemia y estrés oxidativo. La mayoría de estos efectos también están interconectados por una compleja red de señales. El estrés oxidativo induce factores de transcripción (principalmente FOxO y NFkB) que aumentan el daño en varios tejidos, incluidos los músculos debido a una mayor proteólisis y la secreción de citoquinas inflamatorias.

Otras alteraciones en estos tejidos incluyen la disminución de la activación y la acción beneficiosa de la vitamina D, la inactivación de la diferenciación de las células satélite necesarias para el reemplazo de miocitos, la existencia de acidosis metabólica, la resistencia a la insulina y el aumento del estrés oxidativo. La aparición de mayores cantidades de ROS y RNS (especies reactivas de oxígeno y nitrógeno) inducen la expresión de

dos factores de transcripción, FoxO y NFkB. Estos factores determinan la presencia de proteólisis metabólica y la secreción de un conjunto de citoquinas inflamatorias que empeoran las condiciones patológicas y aumentan las dificultades para mantener la proteostasis muscular.

El endotelio vascular también se ve gravemente afectado por el estrés oxidativo. La endotelina-1 y otros factores provocan vasoconstricción, mientras que el óxido nítrico no puede contrarrestar tales efectos. Por el contrario, la formación de peroxinitritos y otros RNS / ROS causan un daño significativo, lo que lleva a una pérdida parcial en la vascularización muscular.

Atrofia muscular y sarcopenia en pacientes con ERC

El tejido que demanda la mayor cantidad de aminoácidos para la síntesis de proteínas es el tejido muscular.

En sujetos sanos, aproximadamente un tercio del total de aminoácidos diarios son utilizados por los músculos. Por lo tanto, el tejido muscular es el tejido más afectado en caso de una dieta baja en proteínas recomendada en pacientes con ERC prediálisis.

La proteostasis muscular es el resultado de un equilibrio entre la síntesis de proteínas y la degradación de proteínas.

La **Figura 2** muestra los principales factores e interacciones que regulan ambos procesos opuestos en el miocito.

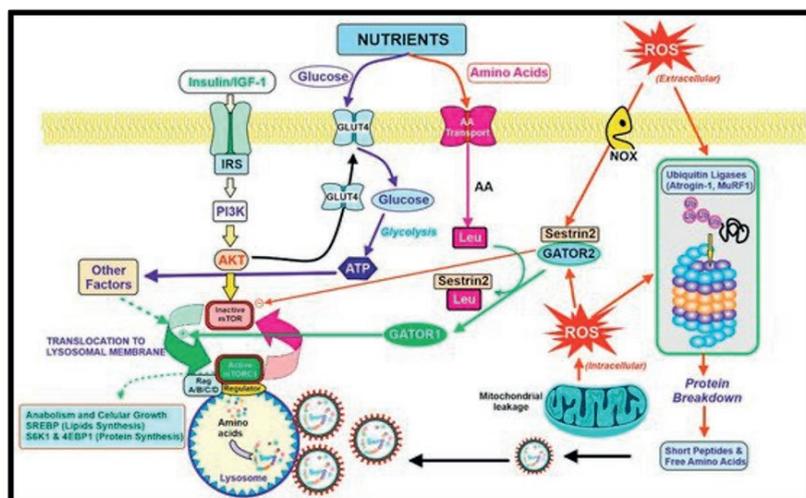


Figura 2. Equilibrio entre las señales anabólicas y catabólicas en el miocito. Los nutrientes y los factores de crecimiento inducen la activación de mTOR para la síntesis de proteínas. Sin embargo, el estrés oxidativo es causado por ROS extracelulares o intracelulares y acelera la degradación de proteínas por el sistema ubiquitina-proteasoma (por la inducción de genes atrogénicos). Son ligasas de ubiquitina (Atrogin-1 y MuRF1) que inducen la formación de la proteína protectora Sestrin2 y disminuyen la síntesis de proteínas (figura derecha). Los nutrientes suministran glucosa para la producción de energía (ATP) y aminoácidos para la síntesis de proteínas o catabolismo, produciendo más energía y compuestos tóxicos nitrogenados, principalmente urea. Debido al último proceso, los pacientes con ERC deben tener limitaciones en términos de ingesta de proteínas y, por lo tanto, limita la biodisponibilidad de los aminoácidos. En este sentido, Leu (leucina) es parcialmente importante. Leu es necesario para la activación de la actividad de mTOR en presencia de la proteína Sestrin2 debido a la situación de estrés oxidativo. La unión de Leu a Sestrin2 promueve la acción de GATOR1 para la activación de mTOR, aunque se requiere la translocación a la membrana lisosomal y otros factores para la activación completa y desencadenar procesos anabólicos (síntesis de lípidos y proteínas, dejada en la figura).

Los pacientes con ERC deben tener un contrapeso entre las señales degradativas y anabólicas en el miocito para evitar la pérdida muscular magra con la cantidad mínima de proteína para evitar la formación excesiva de urea.

Síntesis de proteínas

La síntesis de proteínas, al igual que para otros procesos anabólicos, está controlada y coordinada por el complejo mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) a través de una compleja red de vías de señal versátil e interconectada.

Brevemente, dos requisitos son esenciales para la activación de mTOR; el primero se refiere a las señales de crecimiento debido a la unión de los factores de crecimiento (principalmente IGF-1, insulina, pero también GH) a su correspondiente receptor de membrana, y el segundo implica la disponibilidad de nutrientes. Los factores de crecimiento activan la vía de señal PI3K/Akt, uno de los requisitos para la activación de mTOR. A su vez, esta señal produce una translocación de los transportadores GluT4 a la membrana, aumentando el transporte de glucosa dentro de la célula.

Con respecto a los aminoácidos, existen varios mecanismos de transporte para las diferentes familias (se muestran en **la Figura 2** para mayor claridad). Aunque una mezcla intracelular bien equilibrada y proporcional es esencial para la síntesis de proteínas, la leucina es particularmente importante. La leucina actúa como un disparador-sensor para la activación de la vía mTOR debido a su alta afinidad hacia Sestrin2. Las sestrinas son proteínas metabólicas inducibles por el estrés que protegen a los organismos contra diversos estímulos nocivos, incluido el daño al ADN, el estrés oxidativo, la inanición, el estrés del retículo endoplásmico y la hipoxia. Además, Sestrin-2 regula el metabolismo principalmente mediante la activación del sensor de energía clave AMP-dependiente de la proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK) y la inhibición del objetivo mamífero del complejo de rapamicina 1 (mTORC1). Así, Sestrin2 suele estar ligado a otra proteína, GATOR2, como un complejo Sestrin2-GATOR2 que permanece inactivo el mTOR. La formación del complejo Leu-Sestrin2 promueve la liberación y posterior conversión de GATOR2 a GATOR1, como efector activo de la vía mTOR. Este desplazamiento del Sestrin2-GATOR2 para liberar GATOR1, y algunos otros factores, permite la translocación de mTOR a la periferia de la membrana lisosomal, y la activación completa de la fosforilación de proteínas clave para procesos ana-

bólicos (principalmente SREBP para síntesis de lípidos y S6K1 más 4E-BP1 para la síntesis de proteínas).

Degradación de proteínas

La proteólisis de las proteínas de los miocitos es estimulada por algunos factores de transcripción (FoxO y NFκB) relacionados con el estrés oxidativo, una condición habitual en la ERC como se discutió anteriormente (**Figura 1**).

Las ROS extracelulares e intracelulares generadas por reacciones de membrana NOX o respiración mitocondrial inducen: (i) la expresión de genes atrogénicos, principalmente atrogin-1 y MuRF1. Actúan como ligasas de ubiquitina y aumentan la tasa de degradación de proteínas a través del sistema ubiquitina-proteasoma, incluyendo (ii) la formación de Sestrin2, que es un miembro de la familia de proteínas de defensa que protegen a las células contra el daño ROS que es capaz de unirse a GATOR2 y bloquear la síntesis de proteínas manteniendo mTOR como una forma inactiva. De esa manera, el estrés oxidativo acelera la degradación de proteínas e inhibe la síntesis de proteínas, de modo que se rompe el equilibrio entre ambos procesos y se pierde la proteostasis muscular.

Desde un punto de vista general, el estrés oxidativo induce la expresión de Sestrin2, y esto llevó a la necesidad de niveles más altos de Leu para la liberación de GATOR1 y la activación de mTOR. A su vez, la disponibilidad de Leu para el miocito está disminuida debido a la pérdida parcial de vascularización.

En conjunto, el umbral anabólico en el paciente con ERC es más alto que en las personas sanas, ya que los niveles más altos de Sestrin2 más el menor suministro de Leu a través de la sangre no pueden desencadenar el mismo grado de activación de mTOR.

Sobre las fuentes de proteínas en la nutrición enteral

Las proteínas de la dieta son la fuente de aminoácidos después de su digestión.

De acuerdo con eso, el punto importante a considerar es la cantidad y calidad de la ingesta de proteínas, ya que determinan el suministro de una mezcla equilibrada de todos los aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas en todos los tejidos, principalmente en los músculos.

Esta mezcla no debe ser una concentración idéntica para los veinte aminoácidos proteicos, sino proporcional a la composición de aminoácidos de las principales proteínas sintetizadas para el recambio proteico, como la miosina y la actina para el tejido muscular. Estos aminoácidos son la cadena ramificada Ile, Val, Leu, Met y Lys, que son en su mayoría aminoácidos esenciales. Además, la concentración sérica de estos aminoácidos sería mayor en el umbral anabólico el mayor tiempo posible para facilitar la síntesis de proteínas.

Por otro lado, la aparición de aminoácidos limitantes hace que el exceso de otros aminoácidos los lleve a ser vías catabólicas con la posterior activación del ciclo de la urea. La vía catabólica de los aminoácidos debe minimizarse en pacientes con ERC para disminuir en la medida de lo posible la uremia y la aparición de compuestos nitrogenados tóxicos que no se excretan fácilmente.

En consecuencia, la calidad nutricional de las proteínas ingeridas sugiere que son las mejores para su uso, principalmente en nutrición enteral. Esta calidad nutricional está determinada por varios factores, principalmente la puntuación de aminoácidos corregidos por la digestibilidad de la proteína, que está relacionada con la tasa de digestión y el contenido en el primer aminoácido limitante.

Las fuentes habituales de proteínas en la nutrición enteral son la leche entera, el suero de leche, la caseína y la soja. En cuanto a este último, algunas dietas bajas en proteí-

nas que utilizan soja y otras proteínas vegetales se han propuesto recientemente como alternativas adecuadas a las proteínas animales en pacientes con ERC.

Sin embargo, existen algunas dudas en relación con la puntuación de aminoácidos corregidos por la digestibilidad de la proteína. Esas proteínas animales y vegetales tienen diferentes puntos isoeléctricos (pI), y este parámetro es importante para la tasa de digestión. Para una proteína, el valor de pI corresponde a un pH donde esta proteína suele tener una solubilidad mínima y se facilita la agregación/precipitación. Por lo tanto, la relación entre el pI y el pH en el tracto digestivo es un parámetro importante que afecta en gran medida la solubilidad. Esto está directamente relacionado con la idoneidad como sustratos para la hidrólisis enzimática, que determinan el tiempo de digestión y la absorción post-prandial de los aminoácidos liberados. Este fenómeno es más importante en el estómago para la caseína debido a su pI ácido y la acidez del jugo gástrico.

La calidad de las proteínas en la dieta depende del grado y la velocidad a la que dichas proteínas se digieren, se absorben como aminoácidos y se utilizan en los tejidos para la síntesis de nuevas proteínas. De acuerdo con esto, el grado de solubilidad de cada proteína en el jugo gástrico ácido determina su tasa de hidrólisis en el estómago, la transferencia al intestino para la hidrólisis completa y la absorción de aminoácidos.

La proteína de suero de leche es muy soluble al pH gástrico. Su tránsito al duodeno es rápido, así como su tasa de hidrólisis, por lo que la biodisponibilidad del aminoácido es alta.

La concentración de esas unidades en la sangre aumenta rápidamente, pero no es de larga duración. El umbral anabólico se alcanza fácilmente, pero también se descompone rápidamente. Por otro lado, la caseína es insoluble en los pH gástricos ácidos, y tiende a coagularse. Su hidrólisis es bastante lenta, y el aumento en la concentración de aminoá-

cidos séricos no es agudo, pero se mantiene durante más tiempo. Esto podría inducir una síntesis neta de proteínas durante más tiempo, siempre y cuando las concentraciones séricas sean más altas que el umbral anabólico.

De esa manera, se ha propuesto que la síntesis de proteínas en el músculo puede mejorarse mediante la acción sinérgica de las mezclas de suero de leche y caseína.

La nutrición enteral basada en mezclas de caseína y suero de leche permitiría un efecto complementario e incluso sinérgico en la mejora de la síntesis de proteínas corporales. La digestión de esas mezclas proporciona niveles de concentración sérica por encima de los umbrales anabólicos durante períodos más largos. Esto es especialmente importante en pacientes con ERC que muestran umbrales más altos para la síntesis neta de proteínas en el tejido muscular y una baja cantidad de ingesta de proteínas debido a la insuficiencia renal.

Por otro lado, las proteínas de soja tienen un pI medio intermedio entre los valores de pIs de caseína y suero de leche, por lo que su baja solubilización al pH gástrico no es tan alta como la caseína y la hidrólisis y posterior liberación de aminoácidos para su biodisponibilidad es intermedia entre las proteínas de la leche.

Alternativamente, de acuerdo con la composición de aminoácidos, la proteína de soja tiene un valor biológico más bajo que las proteínas de la leche. En comparación con la caseína, la proteína de soja es deficiente en los aminoácidos esenciales Met y Lys y contiene menos aminoácidos de cadena ramificada; tales diferencias son aún mayores en comparación con el suero de leche. En general, el valor biológico de las proteínas vegetales es inferior al del colágeno de animales debido al bajo contenido de aminoácidos esenciales como Leu, Lys y Met.

A pesar de esas características, el uso de la proteína de soja en la nutrición enteral también se utiliza con frecuencia como la principal fuente vegetal de proteínas. Algunos

estudios que comparan el metabolismo postprandial de esas proteínas en animales y también en humanos destacan que la calidad de la proteína de soja es menor a la de la caseína y el suero de leche en sujetos sanos, y los problemas son aún más pronunciados cuando se aplican a pacientes con ERC. Así, los resultados muestran claramente que la producción de urea dos horas después de la ingestión es mayor en el grupo alimentado con proteína de soja.

Un estudio más detallado midió la cinética de proteínas de todo el cuerpo, la producción de urea y el contenido esplácnico de Leu después de la ingesta enteral de comidas a base de proteínas isonitrógenas que contienen caseína o proteína de soja.

En primer lugar, ambas ingestas alteraron el metabolismo de las proteínas desde la descomposición neta de proteínas hasta la síntesis neta de proteínas y, en consecuencia, las tasas de síntesis de urea disminuyeron durante el consumo de ambas comidas enterales. Más interesante aún, la síntesis neta de proteínas fue mayor en el grupo de caseína que en el grupo de soja, pero la disminución de urea fue más significativa en el grupo que consumió caseína.

En segundo lugar, el Leu esplácnico también fue más alto en los sujetos que consumieron caseína que en los que consumieron proteína de soja.

En conclusión, el nitrógeno de la proteína de soja se degrada a la urea en mayor proporción que la proteína caseína, mientras que el nitrógeno de la caseína se incorpora a la proteína del cuerpo mediante una mayor estimulación de la síntesis de proteínas.

El contenido total de fosfato (libre y unido) es un punto importante a considerar en la dieta o suplementos enterales que contienen caseína, mezclas de caseína / suero de leche o simplemente leche debido a varios problemas que incluyen osteopatía, datos séricos anormales y calcificación vascular, llamada colectivamente enfermedad ósea mineral erc (ERC-MBD), que puede estar involucrada.

El fosfato juega un papel crítico en la formación ósea, el equilibrio ácido-base y la producción de energía, y su homeostasis se logra excretando el exceso de fosfato en la orina. Sin embargo, la disminución de la función renal que se produce en los pacientes con ERC impide el mantenimiento de esta homeostasis, siendo necesario controlar rigurosamente la ingesta de fosfato.

Para evitar problemas relacionados con el mal funcionamiento renal, las pautas KDO-QI-NKF 2020 recomendaron una ingesta de fosfato que mantenga los niveles séricos de fosfato dentro de los rangos normales (3.4-4.5 mg / dL), prestando especial atención al fosfato dietético para el caso de hiperfosfatemia.

Como la biodisponibilidad del fosfato depende de fuentes dietéticas (es decir, 20-40% para alimentos vegetales; 40-60% para proteínas animales; y 100% para fosfato que se encuentra en aditivos y alimentos procesados), se recomienda elegir alimentos que contengan fosfatos con menor biodisponibilidad de fosfato.

CONCLUSIONES

1-Las estrategias nutricionales en pacientes con ERC requieren una planificación flexible para buscar la ingestión óptima de proteínas y conciliar las necesidades musculares mínimas para evitar la pérdida de masa muscular magra y simultáneamente mejorar la hiperuremia y los compuestos tóxicos nitrogenados debido a las limitaciones de la función renal.

2-Se deben tener en cuenta las condiciones fisiológicas o el grado de gravedad de la ERC. Por mucho que esas condiciones sean peores, la sensibilidad de detección y el uso de aminoácidos para la síntesis de proteínas musculares es menor.

3-El estrés oxidativo inherente asociado con la ERC debe minimizarse para lograr un daño celular mínimo. ROS y citoquinas proinflamatorias inducen la expresión de Sestrin2, y la activación de la proteólisis muscular mediada por el sistema ubiquitina/proteasoma. La administración de aminoácidos esenciales, especialmente leucina, debe proporcionarse para bloquear la acción de Sestrin2, lo que permite la activación de mTOR y la síntesis de proteínas musculares.

4-La calidad de la proteína (determinada por la fuente, la digestibilidad y el contenido y la proporción de aminoácidos) afecta las vías de detección de nutrientes como el mTOR.

5-Aparte de la cantidad, la fuente de la proteína ingerida es importante debido a las diferentes características de digestión y composición de aminoácidos, que afectan en gran medida el destino metabólico de esas unidades. Podrían usarse como unidades directas para la síntesis de proteínas musculares o catabolizarse en el hígado y el riñón para aumentar la formación de urea.

6-La concentración sérica de aminoácidos en el período postprandial debe ser equilibrada y por encima del umbral compatible con procesos anabólicos, que puede ser mayor en pacientes con ERC en comparación con sujetos sanos.

7-Los aminoácidos esenciales, como Leu o Lys, son particularmente importantes. Leu es necesario para la activación adecuada de mTOR en presencia de estrés oxidativo y, en consecuencia, Sestrin2. Por otro lado, un exceso de un aminoácido lo llevaría a él e incluso a otros a sus respectivas vías de catabolismo.

8-La glucosa o los cuerpos cetónicos se formarían a partir de las cadenas de carbono, pero el nitrógeno se destinaría a la urea, lo que empeoraría la situación de los pacientes con ERC. De acuerdo con esto, el suero de leche, la caseína y la soja se utilizan para los pacientes con ERC como fuentes de aminoácidos en las dietas enterales, en ese orden de eficiencia.

ABREVIATURAS

ERC: Enfermedad renal crónica; **DHEA:** Dehidroepiandrosterona; **4E-BP1:** Proteína de unión al factor de iniciación a la traducción eucariota 4E (eIF4E)1; **TFGe:** Tasa de filtración glomerular estimada; **ET-1:** Endotelina 1; **FoxO:** Factores de transcripción de la caja forkhead, clase O; **GATOR1:** Proteína activadora de GTPasa (GAP) para Trapos; **GH:** Hormona del crecimiento; **GLUT4:** Transportador de glucosa tipo 4; **IFN γ :** Interferón γ ; **IGF-1:** Factor de crecimiento similar a la insulina-1; **IL:** Interleucina; **KDOQI-NKF:** Iniciativa de Calidad de la Enfermedad Renal-Fundación Nacional del Riñón; **mTOR:** diana mamífera de rapamicina; **MuRF1:** Proteína 1 del dedo anular específica del músculo; **NF κ B:** Factor nuclear kappa B; **NOX:** NADPH Oxidasa; **PAI-1:** Inhibidor del activador del plasminógeno-1; **PDGF:** Factor de crecimiento derivado de plaquetas; **PI3K/Akt:** Fosfatidilinositol 3-quinasa/Proteína quinasa B; **RNS:** Especies Reactivas de Nitrógeno; **ROS:** Especies Reactivas de Oxígeno; **S6K1:** Proteína ribosómica S6 quinasa beta-1; **SREBP:** Proteína reguladora de elementos de unión a esteroides; **TGF- β :** Transformando el factor de crecimiento- β ; **TNF α :** Factor de necrosis tumoral alfa; **VCAM-1:** Molécula de adhesión celular vascular-1.

REFERENCIAS

1-Isaka, Y. Optimal protein intake in pre-dialysis chronic kidney disease patients with sarcopenia: An overview. *Nutrients* 2021, 13, 1205. [CrossRef] [PubMed] 2-Mori, K. Maintenance of skeletal muscle to counteract sarcopenia in patients with advanced chronic kidney disease and especially those undergoing hemodialysis. *Nutrients* 2021, 13, 1538. [CrossRef] 3-Chen, Y.T.; Huang, T.B.; Yu, Z.; Yu, Q.; Wang, Y.; Hu, J.; Shi, J.J.; Yang, G. The functions and roles of sestrins in regulating human diseases. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2022, 27, 2. [CrossRef] 4-Fiaccadori, E.; Sabatino, A.; Barazzoni, R.; Carrero, J.J.; Cupisti, A.; De Waele, E.; Jonckheer, J.; Singer, P.; Cuerda, C. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin. Nutr.* 2021, 40, 1644-1668. [CrossRef] 5-Verzola, D.; Picciotto, D.; Saio, M.; Aimasso, F.; Bruzzone, F.; Sukkar, S.G.; Massarino, F.; Esposito, P.; Viazzi, F.; Garibotto, G. Low protein diets and plant-based low protein diets: Do they meet protein requirements of patients with chronic kidney disease? *Nutrients* 2021, 13, 83. [CrossRef] 6-Zhao, Y.; Cholewa, J.; Shang, H.; Yang, Y.; Ding, X.; Wang, Q.; Xia, Z. Advances in the role of leucine-sensing in the regulation of protein synthesis in aging skeletal muscle. *Front. Cell Devel. Biol.* 2021, 9, 663. [CrossRef] [PubMed] 7-Kochan, Z.; Szupryczynska, N.; Malgorzewicz, S.; Karbowska, J. Dietary lipids and dyslipidemia in chronic kidney disease. *Nutrients* 2021, 13, 3138. [CrossRef] [PubMed] 8-WHO/FAO/UNU Expert Consultation 2007. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43411> (accessed on 24 January 2022). 9- Gorissen, S.H.M.; Crombag, J.J.R.; Senden, J.M.G.; Waterval, W.A.H.; Bierau, J.; Verdijk, L.B.; van Loon, L.J.C. Protein content and amino acid composition of commercially available plant-based protein isolates. *Amino Acids* 2018, 50, 1685-1695. [CrossRef] [PubMed] 10-Tsuchiya, K.; Akihisa, T. The importance of phosphate control in chronic kidney disease. *Nutrients* 2021, 13, 1670. [CrossRef] [PubMed]