



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

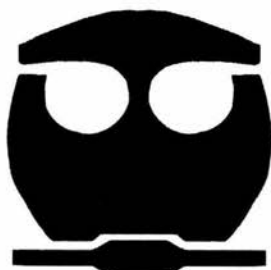
FACULTAD DE QUÍMICA

La soya en el modelo de ablación renal subtotal ($Nx^{5/6}$). Efecto en la progresión del daño renal, perfil lipídico e interacción con el sistema renina-angiotensina circulante.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A

CÉSAR EDGAR JUÁREZ NICOLÁS



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

México D.F.

Abril 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

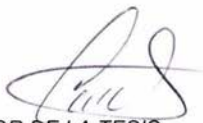
Jurado Asignado

PRESIDENTA	M en C. Claudia Huesca Gómez
VOCAL	Dr. José Pedraza-Chaverri
SECRETARIO	Biól. Cristino Cruz Rivera
1er. SUPLENTE	M en C. Perla D. Maldonado Jiménez
2do SUPLENTE	M en C. Diana Barrera Oviedo

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN

"SALVADOR ZUBIRÁN"



ASESOR DE LA TESIS

Biól. Cristino Cruz Rivera



SUSTENTANTE

César Edgar Juárez Nicolás

Este trabajo se llevó a cabo en del
Área de Investigación Clínica y Experimental del

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"

bajo la dirección del Biól. Cristino Cruz Rivera

La realización de la presente investigación, fue posible
gracias al apoyo financiero otorgado por

CONACYT 34687-M7

Agradecimientos

Al INCMyNSZ. Lugar donde la tradición y excelencia en la asistencia, investigación y docencia, se refleja todos los días en un gran espíritu de servicio que nos conduce por camino del conocimiento

Al Dr. Ricardo Correa-Rotter, Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, por su apoyo en todo momento durante la realización de éste trabajo.

A todos los compañeros del INCM y NSZ, de las distintas áreas de trabajo con las que tuve contacto, de ustedes aprendo el valor del trabajo bien realizado.

Dr. Octavio Villanueva y Rogelio H. Pando,
por su ayuda y conocimientos brindados de forma desinteresada,
pero sobre todo por su optimismo.

A mis compañeros de Nefrología, por su gran ayuda
y por mostrarme que el conocimiento
es invaluable, y más cuando se comparte.
Chelo, por tu animo y consejos.

A mi Head Coach, Biol. Cristino Cruz, quien me ha puesto en claro
que siempre habrá tiempo para seguir intentando un nuevo reto.

A todos los integrantes de mi Comité Tutorial, por todas las aclaraciones, correcciones
y regaños que ayudaron a mejorar éste trabajo.
Gracias por tu tiempo Perla.

A la Facultad de Química y la UNAM, en cuyo noble espíritu de
enseñanza y conocimientos se construye la grandeza de nuestra Raza,
y de quien tomo grandes vivencias y herramientas necesarias
para construir mi vida.....día a día...Gracias por siempre.

A Dios, por permitirme soñar una vez más y despertar
para comprender la dicha de estar vivo.

Dedicatorias

A mis padres.....a quienes debo el favor de la vida.....,
Gracias a ustedes.....sin su esfuerzo nada tendría sentido.

A ambos.....gracias por mostrarme que el caer es una opción.....
pero que la obligación es levantarse y seguir luchando desde que amanece.....
.....hasta que cae la noche....

Mamá.....recuerda que el hombre primero lastima a quien ama...
.....después enfrenta a lo que teme....

Tonantzin

Tonantzin:

icuaac nehualt niquiz
xinechoca motlecuilco
ihuan quemman ticchihuaz
motlaxcal xinechchoquili.
Ihuan tla aca mitzlatlaniz
Tonantzin ¿tleica tichoca?
Xicnanquili: in cuahuil xoxochuic
ihuan in poctli nechchoctia.

Madrecita

Madrecita:

cuando yo muera
enterrame junto a tu hoguera
y cuando hagas tortillas
llora por mí.
si alguien te pregunta
Madrecita ¿por que lloras?
Responde: Es que la leña esta verde y
el humo me hace llorar.

Nezahualcōyotl

A ti Viejo..... donde sea que me estés.....
perdona el que sea tan tarde para una alegría....

¿Can nelpa tonyazque?

¿Can nelpa tonyazque
canon aya micohua?
¿lca nichoca?
Moyoliol xi melacuahuacan:

Ayac nican nemiz.
Tel ca tepilhuan omicoaco,
netlatiloc.
Moyoliol xi melacuahuacan.
Ayac nican nemiz.

¿A dónde iremos?

¿A dónde iremos
donde la muerte no existe?
Mas, ¿por esto viviré llorando?
Que tu corazón se enderece:

Aquí nadie vivirá para siempre.
Aun los príncipes a morir vinieron,
los bultos funerarios se queman.
Que tu corazón se enderece:
aquí nadie vivirá para siempre.

Nezahualcōyotl

A mis hermanos: Rafa, Pirrín, Bertha, Cata, Juancho, Belicuz, Ale, Braulio....
a ustedes que con su apoyo han sido parte importantísima de éste esfuerzo,
Alégrense.....esto apenas comienza.....

No dejes que los sueños de toda tu vida mueran con la realidad de cada día.

Anónimo

A todas mis cuñadas y sobrinos, desde el que pide leche y una caricatura,
hasta los que ya toman cerveza.....que esto les ayude a
encontrar que hay mejores cosas para hacer en sus vidas,
ya que lo mío sólo es un ejemplo de cómo se puede resistir a la adversidad.

Por ignorancia nos equivocamos, pero de la equivocación aprendemos.

Proverbio romano

A todos mis amigos de la prepa, por el gusto de conocer a:
Isela, Miriam, Rogelio, Alfredo, Nancy, Marcos, Erick, Ericka, Javier,
Sombras nadamás, Samuel, Víctor, Cptn Mantarraya.
personajes ilustres de mi salón de la fama...
....es un honor vivir en sus almas sin pagar renta....

Los amigos son aquéllos que nos preguntan cómo estamos y que se esperan a oír la respuesta.

Benjamin Franklin

A ustedes.....Etienne, Martín, Rafa, Chucho, Puerquito...
...gracias por dejarme ser parte de ustedes....
..."compadres hasta que se case el primero"...

Un hermano puede no ser tan amigo; pero un amigo siempre será un hermano.

J. F. Kennedy

A mis temores y desidia....gracias por su inútil ayuda

César Juárez

La ciencia son hechos; de la misma manera que las casas están hechas de piedras, la ciencia está hecha de hechos; pero un montón de piedras no es una casa y una colección de hechos no es necesariamente ciencia.

Henri Poincare

Su teoría es descabellada, pero no lo suficiente para ser correcta.

Niels Bohr a un joven estudiante

La ciencia se compone de errores, que a su vez son los pasos hacia la verdad.

Julio Verne

La tontería es infinitamente más fascinante que la inteligencia.
La inteligencia tiene sus límites, la tontería no.

Leon Tolstoi

La ignorancia es una desgracia voluntaria.

Anónimo

Cuando te equivocas en la ciencia, nadie se imagina cuánto ingenio se requiere para no verse tan ridículo.

César Juárez

ÍNDICE GENERAL

Abreviaturas	4
I RESUMEN	5
II INTRODUCCIÓN	7
1.- Generalidades del riñón	7
1.1 Anatomía renal	7
1.2 Fisiología renal	10
2.- Generalidades de la insuficiencia renal crónica	11
2.1 Breve panorama de la enfermedad renal progresiva	11
2.2 Insuficiencia renal crónica	13
2.2.1 Definición	13
2.2.2 Fisiopatología de la enfermedad renal crónica	14
2.2.3 Modelos de estudio de IRC	14
2.2.3.a Modelo de riñón remanente	15
2.2.3.b Ablación renal por ligación de las ramas de la arteria renal	16
2.2.4 Manejo de la IRC	29
2.2.4.a Ingesta proteica, progresión del daño renal y relación con el SRAA	29
3.- Consideraciones estructurales y metabólicas de los lípidos	17
3.1 Alteraciones lipídicas en la enfermedad renal	18
3.2 Anormalidades de los lípidos en la IRC	19
4.- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	21
4.1 Características generales del sistema	21
4.2 Reseña histórica de su descubrimiento	21
4.3 Componentes del SRAA	23
4.3.1 Renina	23
4.3.2 Angiotensinógeno	24
4.3.3 Angiotensina I	24
4.3.4 Enzima Convertidora de Angiotensina I	25
4.3.5 Angiotensina II	26
4.3.6 Aldosterona	26

4.4 Bioquímica y fisiología del SRAA	27-28
5.- Generalidades de la proteína de soya	32
5.1 Composición de la proteína	32
5.2 Impacto de la soya en la salud	34
5.3 El papel de la soya en las enfermedades renales	35
III Justificación	37
IV Hipótesis	37
V Objetivos generales	38
V.a Objetivos particulares	38
VI Material y Métodos	39
6.- Métodos	39
6.1 Modelo de ablación renal subtotal	39
6.2 Diseño del estudio	41
6.3 Descripción de las dietas	42
6.4 Métodos de determinación	43
6.4.1 Peso corporal	43
6.4.2 Ingesta de alimento	43
6.4.3 Bioquímicas en suero y orina	43
6.4.4 Perfil lipídico	46-47
6.4.5 Función renal	48
6.5 Determinación de componentes del SRAA en plasma	49
6.6 Determinación de la presión sistólica	50
6.7 Estudio histológico y morfométrico	51
6.8 Análisis estadístico	51
VII Análisis de resultados	52
VIII Discusión	71
IX Conclusiones	81
X Perspectivas	82
XI Bibliografía	83

Abreviaturas

AH: Ácido Hipúrico
AIN: American Institute of Nutrition
Ang I: Angiotensina I
Ang II: Angiotensina II
ANP: Aminonucleósido de Puromicina
APR: Actividad Plasmática de Renina
Apo: Apolipoproteína
Ao: Angiotensinógeno
CLAT: Colesterol Lecitin Acil Transferasa
Cl_r: Creatinine Clearance (Depuración de Creatinina)
CPAo: Concentración Plasmática de Angiotensinógeno
CPR: Concentración Plasmática de Renina
DM II: Diabetes Mellitus tipo II
DPCA: Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria.
ECA I: Enzima Convertidora de Angiotensina I
EDTA: Etilen Diamino Tetramina Acetato
EUA: Estados Unidos de Norteamérica
FDA: Food and Droug Administration
GFR: Glomerular Filtration Rate (Tasa de Filtración Glomerular)
HDL: High Density Lipoprotein
HHL: Hipuril Histidil Leucina
IDL: Intermedium Density Lipoprotein
INEGI: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática
IRC: Insuficiencia Renal Crónica
LDL: Low Density Lipoprotein
LPL: Lipoprotein Lipasa
Nx ⁵/₆: Nefrectomía ⁵/₆ (Ablación Renal Subtotal)
OMS: Organización Mundial de la Salud
PIB: Producto Interno Bruto
RIA: Radioinmunoanálisis
RNAm: Acido RiboNucleico mensajero
SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
VLDL: Very Low Density Lipoprotein
Yg: Yuxtglomerular

I Resumen

ANTECEDENTES: La nefrectomía $5/6$ ($Nx^{5/6}$), es un modelo experimental de enfermedad renal crónica progresiva caracterizado por la presencia de proteinuria, hipertensión y gloméruloesclerosis. En modelos experimentales y en el humano, se ha demostrado que una dieta alta en proteína animal acelera la progresión del daño renal; mientras que una ingesta baja no presenta efectos marcados de daño. La dieta restringida en proteína animal también interacciona con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). En ratas con $Nx^{5/6}$ y alimentadas con dieta alta en proteína, la actividad, el contenido y el RNAm de renina se incrementan. En pacientes con diversas formas de enfermedad renal y con dieta baja en proteína, la actividad de renina disminuye mientras que una dieta alta la incrementa. En diferentes patologías renales y en modelos experimentales de daño renal, se ha observado que una dieta con proteína de soya mejora los niveles de proteinuria y el perfil lipídico, retardando la progresión del daño histológico.

OBJETIVO: Estudiar en el modelo experimental de $Nx^{5/6}$, el efecto de la proteína vegetal (soya) vs proteína animal (caseína) sobre la progresión del daño renal, perfil lipídico y su posible interacción con el SRAA circulante. **MÉTODO:** Se estudiaron 20 ratas macho de la cepa Wistar (280-300 g) y se les realizó la $Nx^{5/6}$. Se dividieron en grupos de 10 ratas $♀$ alimentadas con: Grupo A: Soya 20% y Grupo B: Caseína 20%. El estudio duró 22 semanas y se recolectó orina y suero en las semanas 2, 7, 12, 17 y 22 para determinaciones bioquímicas; se sacrificaron en la semana 22 y se obtuvo plasma para la medición de los componentes del SRAA circulante, así como el riñón remanente para estudios de histopatología. **RESULTADOS:** Los animales desarrollaron proteinuria de rango variable, siendo más acentuada de la semana 7 a la 22. La proteinuria del grupo A tendió a ser de mayor magnitud que la desarrollada por el grupo B desde la semana 12 (A: 193 ± 26 vs B: 158 ± 24 mg/vol) hasta la semana 22 (244 ± 28 vs 192 ± 35 mg/vol). La creatinina sérica no mostró diferencia significativa entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en la depuración de creatinina (Cl_r). El nitrógeno ureico mostró diferencias significativas entre los grupos A y B en la semana 7 (74 ± 6 vs 57 ± 7 mg/dL , $p < 0.05$), semana 17 (75 ± 10 vs 44 ± 4 mg/dL , $p < 0.05$) y semana 22 (91 ± 16 vs 59 ± 5 mg/dL , $p < 0.05$) respectivamente. No se mostraron diferencias en el perfil de proteínas totales en suero, entre ninguno de los grupos. Se observó una tendencia del grupo con dieta vegetal a disminuir los niveles de albúmina sérica, en A en la semana 12 (2.7 ± 0.1 g/dL), hasta la semana 22 (C 2.2 ± 0.1 y A 2.4 ± 0.1 g/dL). La dieta de soya respecto a la de caseína, no mostró un efecto hipolipémico en ninguna fase del estudio. Hubo diferencia significativa en la excreción de sodio en la semana 22. El grupo A presentó menor actividad de renina plasmática (APR $1.72 \pm$

0.18 $\text{ngAl}/\text{mL}/\text{hora}$). La menor actividad de la ECA I en éste grupo respecto al B ($A 63.67 \pm 4.37$ vs $B 85.83 \pm 5.62 \text{ mU}/\text{mL}$ $p < 0.01$) correlaciona con la baja APR y CPR. El grupo A mostró mayor grado de hipertensión ($202 \pm 5 \text{ mmHg}$), que el grupo B (176 ± 14) aunque no significativa. Las alteraciones en la estructura del tejido renal fueron más acentuadas en el grupo alimentado con dieta de soya al 20%, marcado por un grado de esclerosis glomerular y fibrosis intersticial significativamente mayor.

CONCLUSIÓN: La dieta con proteína de soya en éste modelo experimental de riñón remanente, no presentó actividad antiproteinúrica, hipolipemiante o de mejoría histológica respecto a la dieta con proteína de origen animal. Aún no podemos indicar si la proteína de soya o sus componentes isoflavones modifican de manera directa al SRAA, ya que hasta el momento sólo contamos con resultados de los componentes del sistema a nivel plasmático que no muestran modificaciones importantes. Sin embargo, la presencia de una mayor alteración morfológica y de la función renal con ésta dieta (grupo A), parecen indicar que, al menos a nivel intrarrenal la bioquímica del sistema puede estar influida por la naturaleza de la fuente proteica.

II Introducción

1 Generalidades del riñón

1.1 Anatomía renal

Los riñones son órganos pares localizados en forma retroperitoneal a la cavidad abdominal. Su peso aproximado es de 25 g en el recién nacido, de 125-179 g en el adulto masculino y de 115-155 g en el adulto femenino. En el adulto miden aproximadamente 11 cm de largo, de 5 a 7.5 cm de ancho y 2.5 cm de espesor ^(1,2).

La cara interna de cada riñón tiene una región en forma de muesca llamada hilio a través de la cual pasan la arteria y la vena renal, los linfáticos, los nervios y el uréter que

lleva la orina desde el riñón a la vejiga ^(2,3) fig. 1 y 2)⁽³⁾.

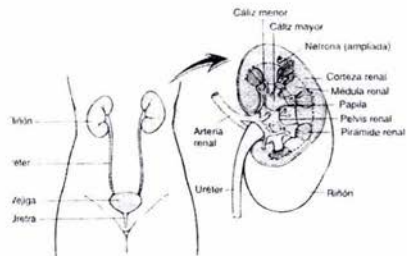


Fig. 1 Distribución del tracto urinario.
Anatomía básica del riñón.

El riñón, es un órgano complejo formado por diferentes tipos de células multi-funcionales con un arreglo tridimensional altamente especializado ^(2,4). A la unidad funcional del riñón se le denomina nefrona (fig. 2 y 3). Existen aproximadamente 1, 300 000 unidades por riñón y son las estructuras encargadas de realizar los complejos procesos de formación de la orina. La complejidad de dichos procesos está influida por la distribución especial entre la corteza y la médula renales (fig. 4). El riñón no es capaz de generar nefronas nuevas, por lo que con el avance de las enfermedades renales éstas pierden funcionalidad y número ^(1,2,4).

Cada nefrona consta de 2 partes principales:

- una red de capilares glomerulares (**glomérulo**) rodeados de la cápsula de Bowman, y
- **túbulos** de gran extensión y conformación espacial peculiar, formados de una monocapa celular.

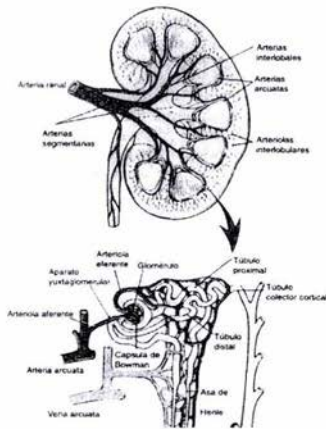


Fig. 2 Anatomía vascular y unidad funcional del riñón

Los glomerulos están formados tanto por una red de hasta 50 capilares paralelos que se ramifican y anastomosan entre sí, así como por células endoteliales. Se encuentran rodeados de células epiteliales especializadas^(2,5,6). Los podocitos glomerulares son células grandes y sumamente diferenciadas las cuales forman un arreglo estructural especial y actúan sobre la capa externa de los capilares (fig. 5). En ellos se llevan a cabo los procesos de filtración glomerular. Los capilares por su parte, están encerrados por una cápsula externa de células epiteliales llamada cápsula de Bowman que actúa como una bolsa para capturar el filtrado y dirigirlo hacia el túbulo proximal^(2,6).

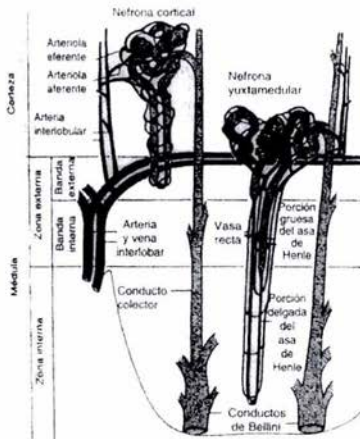


Fig. 3 Distribución de las nefronas en el riñón

La formación de la orina está determinada por 2 procesos diferentes: uno es por la filtración del líquido a través de los capilares glomerulares hacia el espacio de Bowman y el túbulo proximal. La filtración depende de fuerzas hemodinámicas (fuerzas de Starling) que actúan sobre la pared del capilar glomerular. El segundo proceso es la modificación del filtrado glomerular cuando fluye a lo largo de los túbulos renales y que se lleva a cabo a través de una serie compleja de mecanismos de reabsorción y secreción, que modifican tanto el volumen como la composición de líquido ^(1,2,6,7).

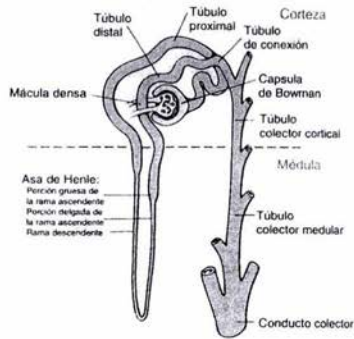


Fig. 4 Anatomía básica de la nefrona.

La microcirculación renal participa de manera crítica en el proceso de ultrafiltración, ya que el balance de las presiones que de ella se derivan es el responsable del filtrado glomerular, de la reabsorción del líquido intersticial y de mantener el gradiente osmótico medular apropiado para la concentración de orina. Las estructuras vasculares han desarrollado características únicas que les permiten intervenir selectivamente en la regulación del flujo sanguíneo y en la distribución de las presiones intrarrenales. De ésta forma, la función renal excretora y la hemodinámica intrarrenal mantienen una relación muy estrecha en la que intervienen varios mecanismos que regulan la presión y el flujo hidráulico ^(2,5,7).

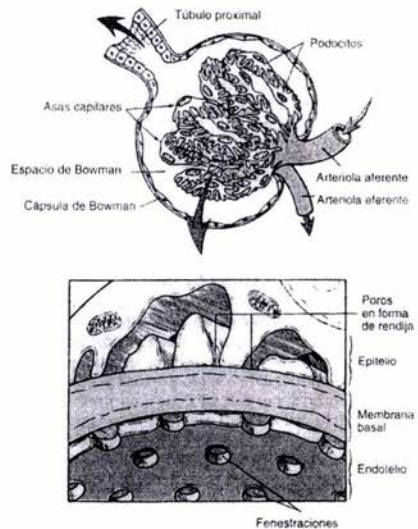


Fig. 5 Anatomía glomerular

1.2 Fisiología renal

La función principal del riñón es corregir los desajustes del volumen y la composición de los líquidos corporales que se presentan como respuesta a diferentes factores como la ingesta de alimentos, las reacciones del metabolismo, la influencia del medio ambiente y del ejercicio. En muchos estados de enfermedad, éstas funciones regulatorias se alteran lo que provoca cambios importantes en los volúmenes de los líquidos corporales $\%$ la concentración de los iones, y ésto puede condicionar la aparición de diversas patologías renales ^(1,2,3,4).

Además de la preservación de la homeostasis y los volúmenes de los líquidos corporales, el riñón realiza otras funciones ^(1,4,7):

1. Participa en la regulación de la acidez, la preservación de la osmolaridad, incluso en el contenido y concentración de iones (sodio, potasio, calcio, magnesio, cloruro y fosfato).
2. Excreta numerosos productos finales del metabolismo, principalmente urea y creatinina, además de un gran número de toxinas y metabolitos de fármacos.
3. Sintetiza, almacena y secreta enzimas y hormonas: renina, eritropoyetina y 1,25-dihidroxitamina D₃.

Además, interviene de manera crítica en un gran número de funciones que se llevan a cabo en el organismo únicamente cuando la composición y volumen de los líquidos corporales se mantienen dentro de valores de referencia, por ejemplo:

- el gasto cardíaco y la presión sanguínea.
- varias enzimas, que funcionan mejor a valores definidos de pH corporal o concentraciones iónicas.
- el potencial de membrana celular, que depende de la concentración de potasio.
- la excitabilidad de las membranas que depende de la concentración de calcio, al igual que de otros procesos celulares.

2 Generalidades de la insuficiencia renal crónica (IRC)

2.1 Breve panorama de la enfermedad renal progresiva

Las enfermedades renales crónicas degenerativas han representado en las últimas 3 décadas un problema médico, de salud pública y económico de grandes proporciones a nivel mundial ⁽⁸⁾. En países desarrollados existe un paulatino crecimiento de la enfermedad y es sin duda un problema que se ha incrementado de manera dramática en países en vías de desarrollo ⁽⁹⁾. Por ejemplo, se estima que en EUA la cantidad de pacientes que ingresarán a terapias de reemplazamiento renal (es decir hemodiálisis o diálisis peritoneal) para el año 2010 tendrá un incremento de hasta el 100% en sus tasas de incidencia (de 86,825 a 172 667 casos nuevos) y prevalencia (de 326, 217 a 661, 330 casos por diagnosticar) IRC respecto a la cantidad de pacientes ingresados en éste programa hasta 1998. En consecuencia, esto ha involucrado una derrama económica para el sector salud de aproximadamente 39.4 billones de dólares anuales, adicionales al ingreso del 14.5% del producto interno bruto (PIB) del gobierno de EUA ^(8,10).

En México, según las cifras del INEGI y el Registro Nacional de Diálisis y Transplantes, existen hasta el año 2000, 97.5 millones de personas viviendo en territorio Nacional, de éstas aproximadamente 26,130 son pacientes renales que conforman la prevalencia de IRC ^(11,12), sin embargo, dadas las limitaciones de acceso a la atención médica en zonas marginadas y habitadas por indígenas, ésta cantidad puede ser sustancialmente mayor ⁽¹³⁾. A pesar de que ésta es una cifra relativamente baja respecto a otras naciones latinas, es ampliamente conocido que México es uno de los países que emplea diálisis peritoneal con mayor frecuencia en todo el mundo, ya que cerca del 90% de los pacientes diagnosticados ingresan a terapia de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA) ^(11,14). Si consideramos la gran desventaja económica que en México, como en otros países en vías de desarrollo, representa el tratamiento dialítico de ésta enfermedad (la cual se realiza principalmente a través de instituciones de salud públicas ^(13,15) con gasto casi exclusivamente a cargo del gobierno federal y de una inversión mínima del PIB) además de que tanto 1) la obesidad ⁽¹⁶⁾, 2) la diabetes -en el país casi el 10% de la población padece DM II y esto genera alrededor del 40% de casos de IRC ^(17,18)-, 3) las enfermedades cardiovasculares ^(19,20) y 4) la anemia asociada ^(21,22), representan factores de riesgo adicional en ésta población mexicana, es fácil reconocer que es necesario no únicamente un mayor ingreso económico en el sector salud, sino también el desarrollo y el mejor empleo de nuevas técnicas de atención médica que integren novedosos elementos terapéuticos y de fácil acceso a poblaciones de bajos recursos.

En ése sentido, el enfoque de la Nefrología en los últimos 10 años, se ha centrado no sólo al desarrollo de nueva tecnología en terapia sustitutiva renal –cuya comercialización beneficia a un reducido sector de empresas en todo el mundo ⁽²³⁾-, o a la disminución de los costos en el tratamiento dialítico ^(24,25), sino también a la búsqueda de nuevos medicamentos y herramientas terapéuticas, que en conjunto con recientes investigaciones, aporten nuevos elementos clínicos de atención diaria que ayuden a mejorar la calidad de vida del paciente IRC ⁽²⁶⁾.

De ésa manera, las grandes necesidades en el tratamiento de ésta y otras enfermedades crónico degenerativas a impulsado a distintos investigadores a ampliar los campos de estudio sobre nuevos compuestos de acción terapéutica ya no sólo en el campo de la aplicación clínica, sino también en la medicina preventiva, en donde los modelos experimentales han tenido un papel muy importante en la aplicación de nuevos conocimientos para el manejo clínico del paciente ⁽²⁵⁾.

2.2 Insuficiencia renal crónica

2.2.1 Definición

La IRC es un síndrome caracterizado por una disminución progresiva de la función renal y por la influencia que ésta alteración tiene sobre los distintos aparatos y sistemas del cuerpo ⁽²⁷⁾. Existe una gran variedad de padecimientos sistémicos que originan el daño renal y que provocan IRC terminal (IRCT) o falla renal irreversible (tabla 1). Entre ellos se consideran las distintas formas de glomerulonefritis, las nefritis túbulo intersticiales, la nefropatía diabética y la nefroesclerosis ⁽²⁸⁾.

Tabla 1. Causas más comunes de IRC

<p>I Glomerulonefritis Proliferativa focal Proliferativa Difusa Membranoproliferativa tipos I y II Glomeruloesclerosis focal y segmentaria Membranosa De Berger o por IgA</p>	<p>VII Uropatía obstructiva Valvas uretrales o estenosis Obstrucción del cuello de la vejiga Vejiga neurógena Crecimiento prostático Reflujo vesicouretral Obstrucción ureterovesical Cálculos Tumores Fibrosis retroperitoneal Obstrucción ureteropélica</p>
<p>II Enfermedades sistémicas con glomerulonefritis Púrpura de Henoch-Schönlein Poliarteritis nodosa Lupus eritematoso diseminado Granulomatosis de Wegener Síndrome de Goodpasture</p>	<p>VIII Tuberculosis renal</p>
<p>III Nefritis tubulointersticial</p>	<p>IX Sarcoidosis</p>
<p>IV Enfermedad renal vascular Nefroesclerosis Obstrucción de la arteria renal Trombosis de la vena renal Esclerodermia Diabetes mellitus</p>	<p>X Disproteinemias Mieloma Amiloidosis Crioglobulinemia por IgA-IgM Macroglobulinemia de Waldenström</p>
<p>V Causas metabólicas Diabetes mellitus Gota Hipercalcemia Hiperoxaluria Enfermedad de Fabry</p>	<p>XI Congénita hereditaria Enfermedad poliquística Nefronoptosis Síndrome de Alport Cistinosis Hiperoxaluria Acidosis tubular Síndrome nefrótico infantil Riñones displásicos</p>
<p>VI Nefrotóxicas Nefropatía por analgésicos Nefropatía por metales pesados: plomo, oro, cadmio, etc.</p>	<p>XII Misceláneas Nefropatía de los Balcanes Hemoglobinopatía por células falciformes Radiación</p>

2.2.2 Fisiopatología de la enfermedad renal crónica

Se ha mencionado que en la IRC se presenta 1) disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular (GFR), 2) hipertensión mal controlada que frecuentemente se manifiesta posterior a infecciones y obstrucciones del tracto urinario y/o reducción de la corteza renal a consecuencia de atrofia y esclerosis renales ⁽²⁹⁾. Una vez que la GFR se ha reducido hasta por debajo de un 25% de la función renal normal, ésta inevitablemente tiende a seguir disminuyendo -a consecuencia de la progresiva reducción de las nefronas remanentes funcionales- aún y cuando el factor promotor de daño inicial haya sido eliminado. La progresión del daño renal generalmente se presenta en cuatro fases: a) disminución de la reserva renal, b) insuficiencia renal, c) falla renal manifiesta y c) uremia con falla renal de estado terminal ^(30,31).

Por otro lado, hay extensa evidencia que demuestra que el sistema renina-angiotensina-aldosterona (intrarrenal y circulante), juega un papel relevante en el desarrollo de hipertensión arterial. A su vez, éste signo clínico característico de la IRC influye directamente en la aparición de importantes desajustes a nivel coronario, elevándose como consecuencia la tasa de morbi-mortalidad en éste grupo de pacientes ^(32,33,34).

2.2.3 Modelos de estudio de IRC

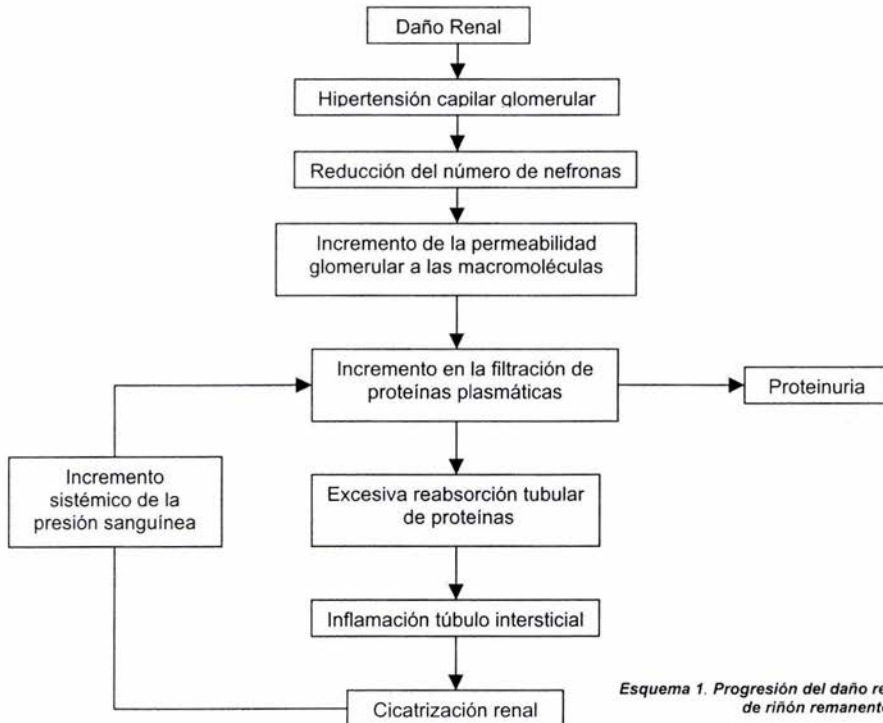
Los modelos experimentales en animales, constituyen una herramienta muy importante para el desarrollo de conocimientos fisiológicos y de los principales procesos patológicos que conducen a la falla renal de estado terminal. Dicha investigación patobiológica del daño renal, ha permitido realizar una mejor evaluación de las estrategias terapéuticas a seguir en el paciente. Actualmente se emplean numerosos modelos experimentales de daño renal crónico, especialmente los modelos murinos ^(35,36). Por tanto, la aplicación de distintas modalidades de tratamiento (tales como la administración de dietas o fármacos) debe adecuarse a cada modelo en particular, dependiendo de su capacidad para retrasar o detener la progresión del daño renal.

Desde principios de siglo, varios investigadores se han dado a la tarea de implementar, desarrollar y caracterizar distintos modelos de falla renal crónica en roedores, tanto genéticos (transgénicos y knock out) ⁽³⁷⁾, como químicamente inducidos por administración de diferentes drogas o sustancias de daño renal específico ⁽³⁸⁾, y quirúrgicos por reducción de masa renal funcional ⁽³⁹⁾, así como el correspondiente análisis y validación de cada modelo experimental.

2.2.3.a El modelo de riñón remanente

El denominado modelo de riñón remanente o $Nx^{5/6}$ es un modelo animal usado frecuentemente para inducir IRC⁽³⁹⁾. La idea principal de éste modelo, es que luego de reducir la masa renal hasta $1/6$ parte de su tamaño original, la sobrecarga de trabajo en éstas nefronas remanentes produzca un daño renal progresivo que conduzca a la insuficiencia renal de estado terminal⁽⁴⁰⁾.

El modelo está caracterizado por 1) pérdida progresiva de la función renal, 2) nivel variable de proteinuria, 3) azotemia progresiva e 4) hipertensión^(41,42). Estructuralmente se genera expansión mesangial, gloméruloesclerosis focal y segmentaria, ambas progresivas hasta una esclerosis glomerular total⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. La uremia en la ablación renal se presenta a consecuencia de eventos secundarios como: hipertrofia del riñón remanente, incremento en la presión intraglomerular e hiperfiltración, incremento en el flujo sanguíneo renal, proteinuria, coagulación intracapilar y fibrosis intersticial, como se muestra en el esquema 1^(47,48).



Esquema 1. Progresión del daño renal en el modelo de riñón remanente

Para realizar el modelo quirúrgico del riñón remanente, se han descrito distintas formas de reducción de masa renal, siendo 3 de ellas las principales: a) resección del polo renal, b) ligación selectiva de las ramas de la arteria renal (es decir infarto parcial del riñón), y c) ligación de los polos renales. Cada uno de éstos procedimientos se combina con la nefrectomía unilateral del riñón derecho, en uno o dos tiempos quirúrgicos para establecer el modelo de ablación renal subtotal ⁽³⁹⁾.

2.2.3.b Modelo de ablación renal subtotal por ligación de las ramas de la arteria renal

La técnica de la ligación selectiva de las ramas de la arteria renal, se comenzó a desarrollar en 1909 por Carrel y Janeway. Ellos infartaban el riñón de manera selectiva en 2 tiempos quirúrgicos y descubrieron el desarrollo de una hipertensión considerable, aunada a progresivos cambios pato-anatómicos de las arteriolas renales. A pesar de que las primeras lesiones histológicas fueron descritas en 1946, no fue sino hasta 1960 que Koletsky y Goodsitt ⁽⁴⁹⁾ presentaron el primer estudio longitudinal de progresión del daño renal en éste modelo, que incluyó estudios de las lesiones histológicas ya bien conocidas para entonces. De las características presentadas por ésta técnica descritas hasta 1990, se puede concluir con seguridad, que la hipertensión es un factor que juega el papel principal en la progresión del daño renal que conduce a la IRCT.

3 Consideraciones estructurales y metabólicas de los lípidos

Tanto por su naturaleza como por sus múltiples funciones, los lípidos son indispensables en el funcionamiento de los organismos superiores: son importantes combustibles metabólicos, pieza fundamental en la estructura de la membrana celular y constituyen productos bioquímicos críticos para diversas rutas metabólicas.

Los lípidos están presentes en el plasma incorporados dentro de partículas esféricas (lipoproteínas) solubles en agua y en cuyo núcleo contienen lípidos no polares (ésteres de colesterol y triglicéridos); además de una capa superficial polar constituida de colesterol no esterificado, fosfolípidos y apolipoproteínas. La densidad de éstas lipoproteínas varía en función de la proporción de sus componentes entre la superficie y en el núcleo. Mediante la separación por ultracentrifugación y basándose en su densidad, se han identificado hasta 6 diferentes clases de lipoproteínas plasmáticas (tabla 2) ^(50,51).

Tabla 2. Principales lipoproteínas plasmáticas en el humano, separadas por su densidad.

Clase	Densidad (g/ml)	Diámetro (nm)	Movilización Electroforética	Peso Molecular $\times 10^6$
Quilomicrones ^a	0.93	75 – 1200	Origen	5 – 1000
VLDL	0.93 -1.006	30 – 80	Pre- β	10 – 80
IDL	1.006 -1.019	25 – 35	Pre- β	5 – 10
LDL ^b	1.019 -1.063	18 – 25	β	2.30
HDL ₂	1.063 -1.125	9 – 12	α_1	0.36
HDL ₃	1.125 -1.210	5 – 9	α_1	0.175

^a En fases prolongadas de postprandio, las partículas ricas en triglicéridos de $\delta < 1000 g/ml$ se acumulan transitoriamente en el plasma.

^b Se trata de una variante de las LDL, llamada Lp(a) la cual se encuentra en el plasma en concentraciones que varían desde 0.1-100 g/dl y caracterizada por una proteína extra la apo(a); estructuralmente es similar al plasminógeno.

El componente proteico de la lipoproteína es la denominada apolipoproteína; algunas de ellas se utilizan como marcadores distintivos de las lipoproteínas, por ej: con la apoA-I se identifica a las HDL y con la apoB a las LDL. Dichas lipoproteínas pueden tener más de un componente proteico y en distintas concentraciones, por ej: las VLDL contienen apoB, apoC_s, apoE y apoA-I. Por otro lado, éste componente proteico sirve de marcador para identificar su sitio de síntesis, por ej: la apoB-100 unida a quilomicrones es de origen hepático y la apoB-48 está relacionada con partículas lipoproteicas de origen intestinal ^(52,53).

El transporte de los lípidos en el organismo, se lleva a cabo por 2 procesos complementarios, involucrando tanto el procesamiento de los lípidos provenientes de la dieta (vía exógena), así como por la síntesis de éstos a partir del hígado (vía endógena).

3.1 Alteraciones lipídicas en la enfermedad renal

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos han estado estrechamente relacionadas con desajustes metabólicos importantes a distintos niveles de la fisiología humana, de entre ellos se consideran a las distintas enfermedades cardiovasculares y renales ^(53,54). A través de los años, se ha observado que éstas alteraciones aportan factores de riesgo adicionales en el desarrollo de distintas complicaciones cardiovasculares ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Dicha situación se puede ejemplificar en varias enfermedades de origen renal, como son las alteraciones glomerulares, síndrome nefrótico, en enfermedades progresivas como la IRC o en aquéllas en las que persistentemente se presenta un descenso en la función renal ^(58,59).

El interés en el estudio de las alteraciones metabólicas de los lípidos en éstas condiciones clínicas, se ha incrementado en los últimos años por diversas causas:

- Se ha reportado que estas alteraciones lipídicas favorecen la aparición de esclerosis glomerular, aumentando en consecuencia, la progresión del daño renal en casi todas las nefropatías ⁽⁶⁰⁾.
- Algunos investigadores han documentado que el uso de fármacos capaces de corregir dichas alteraciones en el perfil plasmático de lípidos, aporta protección al riñón a través de la regulación de algunos efectos vasculares que condicionan la progresión de la enfermedad renal ⁽⁶¹⁾.
- Dentro de la experiencia clínica en el tratamiento de la enfermedad renal crónica, se ha probado que la manipulación en el contenido de proteínas y grasas de la dieta tiende a controlar los niveles plasmáticos del perfil lipídico, complementariamente con el uso de fármacos especiales para la reducción sérica de los lípidos ⁽⁶²⁾.

3.2 Anormalidades de los lípidos en la IRC

La IRC se asocia frecuentemente con alteraciones en los niveles de los lípidos y apolipoproteínas, así como su metabolismo y transporte ^(63,64). A pesar de que estos desórdenes en el transporte se incrementan con el avance de la insuficiencia renal, ésta no siempre refleja estados de hiperlipidemia ⁽⁶⁵⁾. La hiperlipemia en la IRC, se ha involucrado como un factor de riesgo potencial para el desarrollo de enfermedades vasculares y aterosclerosas en pacientes con diálisis peritoneal ^(66,67). Se sabe que la enfermedad vascular, es la principal causa de mortalidad en la IRC ⁽²⁰⁾.

No obstante que se ha identificado que la hipertensión, proteinuria y dislipidemia pueden ser factores de riesgo independientes para la pérdida progresiva de la función renal, los pacientes hipertensos muestran una importante hiperlipidemia en asociación con leve proteinuria ⁽⁵⁷⁾. Esto se ha manifestado no únicamente como una elevación en la concentración plasmática de triglicéridos, fracciones LDL así como una disminución de las fracciones HDL, sino que además se presentan alteraciones en la composición de las lipoproteínas (tales como el enriquecimiento con triglicéridos, apoB y apoA), que aunadas a una deficiencia de apoE ⁽⁵⁴⁾, producen un aumento en la concentración plasmática de lipoproteínas de difícil remoción ⁽⁶⁶⁾. Situación que, adicionalmente con una creciente predisposición a una mayor lipoperoxidación, inevitablemente eleva consigo el riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares secundarios en el paciente IRC o con falla renal congénita ⁽⁶⁹⁾.

Desde hace varias décadas se determinó que los pacientes con IRC muestran muchas anomalías lipídicas que están enmarcadas dentro del perfil aterogénico. Éstas anomalías son características del estado urémico y se presentan de manera independiente a la principal causa de enfermedad renal ^(58,70). La hipertrigliceridemia se presenta en el 33-70% de los pacientes y la hipercolesterolemia en más del 20% de ellos. Los niveles de HDL disminuyen hasta en un 50-75%, los niveles de VLDL se mantienen elevados, mientras que el de las LDL permanece en rangos normales ⁽⁶⁵⁾ produciendo entonces una elevación en la relación LDL/HDL ⁽⁷¹⁾. Distintos estudios de tipo clínico indican que en pacientes hemodializados, la tasa de mortalidad es mayor en hombres blancos que en los de raza negra; a su vez, la elevación de la mortalidad en los blancos se ha asociado a una disminución de los niveles de HDL, apoA-I (principal apoproteína de las HDL), y la apoA-II, además de una distribución anormal de sus sub-fracciones. La menor mortalidad en la raza negra, se asoció con niveles más elevados de HDL así como una mejor distribución de éstas fracciones ⁽⁷²⁾.

Se han observado alteraciones similares en el metabolismo de los lípidos en pacientes urémicos a quienes se les ha establecido falla renal manifiesta, asociada a trastornos vasculares. Entre los desórdenes del perfil lipídico se encuentran elevaciones en el nivel de triglicéridos y la fracción VLDL-colesterol, disminución de la relación $\text{apoA-I} / \text{apoC-III}$ y apoC-III característicos de la insuficiencia renal, e incremento en la apoB que condiciona de manera importante el riesgo de enfermedad vascular ⁽⁶⁹⁾. Es conocido que la conjunción entre falla renal y vascular, condiciona en el paciente elevaciones en las apoC-III, VLDL, LDL y aumento del 50% del nivel de triglicéridos, además de una reducción del 20% de colesterol HDL, que lo observado en pacientes nefrópatas sin enfermedad vascular manifiesta ⁽⁵⁰⁾.

A pesar de la persistente aparición de importantes desajustes en el perfil lipídico del paciente IRC, un gran número de ensayos clínicos ha demostrado que éstas anomalías son variables independientes en la disminución de la función renal. A la fecha, son pocos los estudios clínicos en éste grupo de pacientes, que pueden indicar si hay una disminución en la tasa de mortalidad por falla renal o cardíaca, asociada al trastorno de los lípidos. En éste sentido, se ha argumentado que la modificación de la dislipidemia en el paciente IRC, puede ayudar a reducir dicho índice de mortalidad ^(60,66). Así mismo, se ha mostrado que el uso terapéutico de fármacos para el control sérico de las alteraciones lipídicas, no presenta los efectos benéficos sobre la preservación de la función renal, que en cambio sí se observan con el empleo de medicamentos antihipertensivos, donde algunos incluso disminuyen los niveles de proteinuria en la IRC.

Actualmente dentro del campo clínico y experimental, se acepta que un control adecuado de la lipemia ayuda a retrasar la tasa de pérdida de la función renal en conjunto con otras terapias ⁽⁶¹⁾, sin embargo, a la fecha son pocos los ensayos clínicos que pueden determinar de manera convincente que éste control previene o corrige la progresión del daño renal. De manera que, la finalidad del nefrólogo cuando prescribe medicamentos y estrategias nutricionales para el control de la hiperlipidemia, es la de impactar sobre la tasa de mortalidad por falla renal asociada a eventos cardiovasculares en el paciente IRC ^(62,73).

4 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

4.1 Características generales del sistema

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es de origen endócrino y está completamente involucrado en el control de la presión sanguínea y la hemodinámica intrarrenal. Su influencia y complejidad se manifiesta a distintos niveles, ya que su amplia ubicuidad tisular, con una regulación independiente a la de los componentes en circulación y la sospecha de variadas funciones hormonales así lo demuestra ⁽⁷⁴⁾. Por otro lado, es ampliamente conocida su intervención en la regulación del balance electrolítico y la homeostasis del organismo, así como su importante papel en la modulación de la microcirculación renal ⁽⁷⁵⁾. Se sabe que varios de los componentes del sistema renina-angiotensina están presentes en el riñón (aunque también en otros tejidos) y están relacionados en la modulación de la microcirculación glomerular, en la función de absorción del túbulo proximal, en el control del balance ^{glomerular/tubular}, en la modulación del flujo sanguíneo medular y en el desarrollo y reparación de los túbulos ^(74,76). También presenta efectos hemodinámicos y no hemodinámicos de gran importancia para el mantenimiento de condiciones fisiológicas normales y durante la progresión de distintas enfermedades renales a través de diferentes acciones intrarrenales dependientes de Ang II ^(77,78).

Hay observaciones que sugieren la existencia de dos tipos generales de hipertensión arterial que se presentan en pacientes IRC, una dependiente del volumen sanguíneo (90-95% de los casos) y otra dependiente del SRAA ⁽⁷⁹⁾.

4.2 Reseña histórica de su descubrimiento

Desde inicios de siglo, ha sido estudiada la estrecha relación entre las alteraciones patológicas en el riñón y el desarrollo de hipertensión arterial sistémica por distintos investigadores ⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. Bright en 1836 y Johnson en 1838 relacionaron la enfermedad renal con hipertrofia del ventrículo izquierdo, pensaban que las alteraciones observadas en los vasos renales, así como el incremento en la resistencia del flujo sanguíneo, eran ocasionadas por una extraña malignidad proveniente de una condición alterada de la sangre. Mohamed en 1872 describió por primera vez la elevación de la presión sanguínea en algunos casos de nefritis e hipertrofia ventricular, aunque también en pacientes sin enfermedad renal manifiesta. Para los inicios de 1900 Volhard, sugirió la presencia de una sustancia presora en la sangre y clasificó la severidad de la hipertensión de distintos pacientes, en función del daño vascular y la severidad de los signos que presentaban ⁽⁸²⁾.

En 1898, los estudios realizados por Tigerstedt y Bergman describieron efectos vasopresores de extractos renales que observaron en perros de experimentación. Posteriormente, descubrieron la presencia de un compuesto presor en el tejido renal obtenido de conejo, al que denominaron renina. Poco después explicaron que la asociación entre la enfermedad renal y la hipertrofia cardíaca, se llevaba a cabo a través de una sustancia vasoactiva secretada por el riñón y que inducía la contracción de los vasos sanguíneos a través de una acción directa.

Más adelante, se diseñaron sin éxito una gran cantidad de estudios para encontrar los mecanismos de ésta acción. Hasta 1934, con los estudios de hipertensión experimental en perros realizados por Goldblatt, se descubrió e identificó a dicho polipéptido vasoactivo proveniente del riñón. Sus hallazgos fueron confirmados por varios grupos y comenzó la búsqueda de los mecanismos que inducen la elevación de la presión arterial. Para 1936, también se sugirió la existencia de un mecanismo humoral, que involucraba la sustancia vasopresora proveniente del riñón, pero al igual que Volhard, sus resultados no pudieron ser comprobados ya que se basaban únicamente en evidencias indirectas.

En ese mismo año, de manera simultánea 2 grupos de investigación independientes (la escuela de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Argentina y los Laboratorios Eli Lilly de Indianápolis, EUA) utilizaron las mismas técnicas experimentales de Goldblatt para inducir hipertensión experimental, así demostraron la existencia de la secreción renal de un agente vasopresor similar a la renina. En los años siguientes, ambos grupos también describieron un nuevo compuesto en la vena renal de riñones isquémicos, dicha sustancia fue extraída, aislada y caracterizada por una ligera acción vasopresora. Con ésta nueva evidencia, en 1938 los argentinos Menéndez y Fasciolo, demostraron que en la isquemia renal aguda, la sangre proveniente de la vena renal inducía un fuerte efecto vasopresor cuando se administraba a la circulación de perros nefrectomizados. Además de que su acción no se modificaba por la acción de la atropina o cocaína, encontraron que su efecto se potenciaba con la binefrectomía. Al aislar éste compuesto y emplearlo en otros estudios, notaron que a diferencia de las características de la renina, poseía un efecto vasopresor de corta duración, que era termoestable, soluble y no se le encontraba en la sangre venosa del riñón intacto. Consideraron entonces haber descubierto una nueva sustancia vasopresora a la que denominaron hipertensina. Basados en éste hallazgo y luego de algunos estudios de trasplante renal en perros y de ensayos *in vitro*, el grupo argentino describió por primera vez a la renina como una enzima de acción proteolítica, similar a la papaína, la cual podía actuar sobre una proteína

presente en el plasma para liberar a la hipertensina como producto final de la reacción enzimática. Posteriormente, demostraron que la renina era secretada por el riñón y que la hipertensina se formaba en el plasma a partir de un sustrato protéico que denominaron hipertensinógeno. Mostraron también, que la sangre al igual que el riñón, era capaz de inactivar a la hipertensina a través de otras enzimas denominadas hipertensinasas.

En 1941 Page y cols (del grupo norteamericano) comprobaron el origen hepático del hipertensinógeno, a través de sus estudios en perros binefrectomizados con y sin hepatectomía. Postularon también la existencia de un componente sanguíneo necesario para la acción vasoactiva de la renina. Concluyeron entonces que la renina era una enzima inactiva y que se activaba por la acción de otra enzima perteneciente al grupo de las cinasas y que estaba presente en la fracción proteica del plasma sanguíneo, a ésta la llamaron sustrato de renina, al producto final, la sustancia formada por la renina y su activador se le nombró angiotonina. En los años siguientes, se confirmó la naturaleza enzimática del sistema renina y la naturaleza protéica de la hipertensina.

La síntesis del octapéptido activo se obtuvo por vez primera por el grupo de Page en Cleveland y de Schwyzer en Suiza, éstos últimos comercializaban la sustancia activa con los laboratorios CIBA bajo el nombre de Hipertensina-4. Finalmente en 1957, Menéndez y Page llegaron al acuerdo de una nomenclatura común para el sistema enzimático, denominándose al compuesto activo final como **angiotensina**, al sustrato de ésta como **angiotensinógeno** y a las enzimas que degradaban al compuesto activo como **angiotensinasas** ^(82,83).

4.3 Componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El sistema Renina-Angiotensina, está constituido principalmente por péptidos y enzimas cuyas características se presentan a continuación:

4.3.1 Renina

La renina es una glucoproteína (endoproteinasa) de peso molecular aprox. 40 000 Da, presenta una actividad de carboxil proteasa altamente específica que hidroliza el enlace peptídico leu¹⁰-leu¹¹ de su sustrato angiotensinógeno (Ao) para producir angiotensina I (Ang I). Se sintetiza, almacena y segrega principalmente por las células yuxtglomerulares (Yg) de las arteriolas aferentes glomerulares del riñón, en forma de una pre-proenzima (PM 48 000 Da), y puede activarse por ácidos o proteólisis limitada. Ambas formas de renina (activa e inactiva) están presentes en la

circulación del humano, así como en su sistema venoso renal. La renina es la enzima principal y la limitante en la velocidad de acción del sistema, posee un tiempo de vida media de 7-15 min. Se almacena en forma de gránulos en el aparato Yg y debido a que en esta zona del hilio glomerular la mácula densa permanece en estrecho contacto con las células yg (y éstas a su vez están ricamente inervadas por nervios simpáticos), son moléculas altamente sensibles a cambios en la presión sanguínea. Los mecanismos básicos que regulan la liberación de renina incluyen: a) un receptor renal vascular que responde a cambios en la tensión arterial de la arteriola aferente; b) un receptor en la mácula densa que detecta cambios en la velocidad de liberación de los iones sodio y cloruro al túbulo distal; c) factores hormonales, como angiotensina II y prostaglandinas y d) el sistema nervioso central, mediante los nervios renales y las catecolaminas circulantes.

Se sabe que el riñón es la principal fuente de renina circulante, aún y cuando se ha demostrado su presencia en cerebro, músculo liso uterino, tejido placentario, glándulas submaxilares y recientemente en algunos tumores ^(75,84).

4.3.2 Angiotensinógeno (Ao)

El Ao es una α_2 -globulina de peso molecular variable que oscila de los 61 400 a los 65 500 Da, la variación de su peso molecular refleja también la variación en el grado de glicolización de la glucoproteína. Se sintetiza principalmente en el hígado y su sitio de almacenamiento y acción es el plasma ⁽⁸⁵⁾. La concentración plasmática de Ao es de 4-7 mg/mL y representa el equilibrio entre su síntesis por el hígado y su metabolismo, además de una gran reserva de Ang I. La síntesis hepática y la concentración plasmática de ésta molécula se mantienen casi constantes, excepto por la administración de estrógenos, glucocorticoides y hormonas tiroideas, las cuales inducen elevaciones importantes. Análogamente en la tiroidectomía y adrenalectomía se ha observado una disminución en los niveles plasmáticos ⁽⁷⁵⁾. El Ao estructuralmente tiene relación con algunos miembros de la familia de los inhibidores de proteasas de serina (α_1 -antitripsina, α_1 -antiquimiotripsina, globulinas acarreadoras de corticosteroides y de hormonas tiroideas, ovoalbúmina), ésta particularidad le confiere probablemente otras acciones distintas a la del sustrato de renina ⁽⁸⁵⁾. Su concentración plasmática es limitante de la velocidad de reacción con la renina y por tanto es una importante influencia en la efectividad del sistema.

4.3.3 Angiotensina I (Ang I)

La Ang I es una pro-hormona decapeptídica formada por la acción de la renina sobre el Ao. Hasta el momento no se han reportado acciones biológicas importantes, pero de ésta molécula se

desdobra la Angiotensina II (Ang II) por acción de la Enzima Convertidora de Angiotensina I (ECA I). La Ang II tiene un importante efecto vasoconstrictor y es uno de los elementos más importantes del sistema. Desde 1956⁽⁸⁴⁾ se ha investigado la secuencia de aminoácidos de la Ang I de distintas especies de vertebrados, entre ellos mamíferos, peces, aves, reptiles, anfibios y por supuesto en el humano, encontrándose sorprendentemente que las únicas variaciones en la secuencia se encuentran en los aminoácidos 1, 5 y 9.

4.3.4 Enzima convertidora de angiotensina I (ECA I)

Fue descubierta por Skeggs y cols en 1954⁽⁸⁶⁾ en plasma de caballo. Es una glucoproteína de peso molecular que oscila entre 130 000 y 140 000 Da. Como enzima, es una dipeptidil-carboxipeptidasa cuya función exopeptidasa cataliza la hidrólisis del grupo peptidil del extremo carboxi terminal de varios péptidos sintéticos y naturales. Sus sustratos naturales fisiológicamente son la Ang I y la bradiquinina, en el caso de la Ang I actúa removiendo el péptido carboxi-terminal his-leu de su secuencia, produciendo la Ang II vasopresora. Su estructura química es de metaloproteasa así que puede inhibirse con EDTA y es dependiente de cloruro; se le localiza en casi todos los fluidos y tejidos de una gran diversidad de mamíferos. Es una enzima soluble pero de baja concentración en el plasma circulante, ya que existe en los vasos como una ectoenzima, ligada a la membrana de las células endoteliales, por tanto su acción sobre la ang II ocurre a ese nivel. Debido a su actividad para producir el agente vasopresor Ang II, juega un papel crítico en la circulación, tanto en el control de la presión sanguínea, como en la regulación de los flujos sanguíneos regionales⁽⁸⁷⁾. Gracias a estas características, el interés de varios investigadores por el estudio de su bioquímica y farmacología ha crecido enormemente en los últimos 10 años y les ha permitido desarrollar varios inhibidores potentes y altamente específicos de su actividad. Éstos, actúan disminuyendo la respuesta vasopresora de la Ang II, aumentando la actividad vasodepresora de la bradisinina revertiendo en conjunto la hipertensión experimental dependiente de renina^(88,89). El uso de éstos inhibidores ha sido de gran importancia en el tratamiento de la falla renal terminal, ya que se han documentado ampliamente, en distintos estudios prospectivos, importantes cambios en cuanto al manejo de la hipertensión por el bloqueo específico de la ECA I^(33,90). A nivel glomerular, distintos estudios experimentales han reportado una progresiva disminución de la presión intraglomerular, lo que provoca disminución en la presión de perfusión, hipertensión arteriolar y con ello la hiperfiltración, efecto que se traduce en su conjunto en una importante disminución del grado de proteinuria que se presenta en la IRC⁽³²⁾.

4.3.5 Angiotensina II (Ang II)

La Ang II es el octapéptido activo del sistema y se produce por la hidrólisis de la ECA I sobre la Ang I. Posee varias acciones fisiológicas importantes ya descritas, la primera y considerada más importante, es su potente efecto vasoconstrictor (casi 50 veces mayor que la norepinefrina) y su implicación en la elevación de la presión sanguínea. Ésta elevación de la presión, principalmente se efectúa de 2 maneras: a) ejerciendo una acción directa sobre las arteriolas estimulando a sus paredes a que se contraigan, lo que disminuye el calibre de la luz arteriolar elevando la presión arterial sistémica en su conjunto, ó b) estimulando la corteza adrenal para producir y secretar aldosterona, ésta a su vez actúa sobre las porciones tubulares de las nefronas, quienes recuperan mayor cantidad de agua y sodio, dando como resultado aumento tanto la reabsorción de agua, el volumen sanguíneo y los líquidos del sistema, disminución la excreción urinaria y en consecuencia se tiende a regular la presión arterial.

Otras funciones importantes de la Ang II son su 1) capacidad estimulante para la liberación de la aldosterona (crucial en la recuperación de sodio y agua), 2) en la sensación de la sed así como en la liberación de angiotensinógeno y en 3) la inhibición de la secreción de renina, lo que le confiere al sistema un método de regulación por retroalimentación. Debido a su vida media tan corta (aprox 30 seg), se ha probado que la producción continua de la Ang II depende de la presencia y la concentración del sustrato de renina. Sin embargo, como *in vivo* la concentración de Ao en la circulación es casi siempre constante, la principal limitante en la producción de Ang II es la renina circulante ⁽⁷⁵⁾.

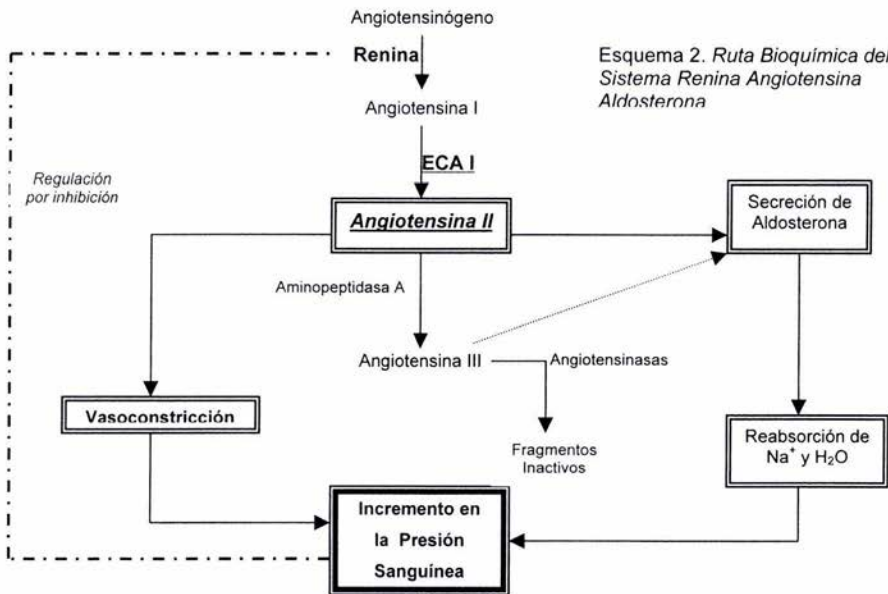
4.3.6 Aldosterona

La aldosterona es una hormona de peso molecular aproximado de 360 Da. Por su estructura se clasifica como hormona esteroidea (contiene un anillo de perhidroxiciclopentano fenantreno). Es secretada por la zona glomerular de la corteza adrenal y mantiene una concentración aprox. entre los 100-400 pg/mL en el humano. Se le considera el principal factor regulador de la concentración de electrolitos en el organismo. Actúa sobre el túbulo distal incrementando la reabsorción de sodio y cloruros, así como un aumento en la secreción de potasio. La reabsorción de sodio y cloruro incrementa la osmolaridad del líquido extracelular. El mecanismo que regula la secreción de ésta hormona, es el responsable de los cambios en la hidratación del cuerpo y responde a reducciones del volumen del fluido extracelular. La secreción de Aldosterona, está inversamente relacionada con el volumen de fluido extracelular (principalmente en el plasma) y con el contenido total de sodio en el cuerpo. La restricción de sodio en el humano, produce aumentos de hasta 5 veces en

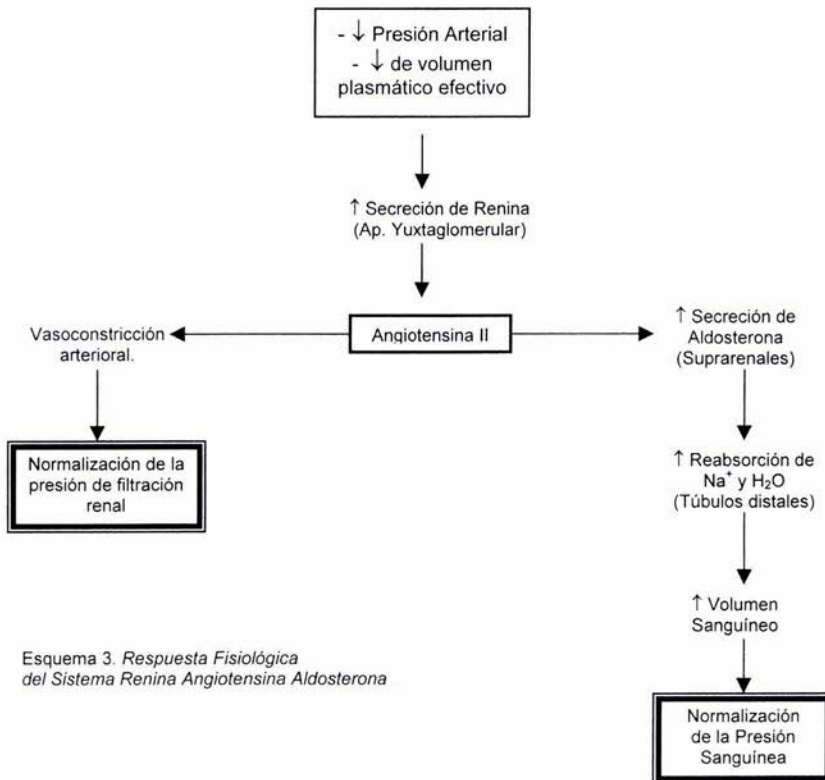
la secreción de aldosterona, mientras que una dieta alta en sodio reduce notablemente su liberación ^(91,92).

4.4 Bioquímica y fisiología del sistema renina-angiotensina

La renina a nivel plasmático, actúa sobre el Ao catalizando la hidrólisis del enlace leu¹⁰-leu¹¹ para producir el decapeptido inactivo Ang I (esquema 2); posteriormente, la Ang I al pasar por la circulación periférica y pulmonar principalmente, es metabolizada por la ECA I que actúa hidrolizando el enlace phe⁸-his⁹ del extremo carboxilo terminal y es transformada en el octapéptido fisiológicamente activo Ang II. Se ha mencionado que la vida media de ésta molécula es muy corta, ya que es rápidamente catabolizada por angiotensinasas (un grupo de enzimas hidrolíticas aminopeptidasas, endopeptidasas y carboxipeptidasas) que la degradan hasta aminoácidos.



El funcionamiento del sistema circulante del humano se activa cuando los niveles de sodio ó el volumen sanguíneo disminuyen (por acción de diuréticos o simple pérdida de sal) provocando una reducción tanto en el gasto cardíaco como en las presiones arteriales y de perfusión renal (esquema 3); en consecuencia se secreta renina de las células Yg del riñón como respuesta al estímulo sobre la mácula densa. Por otro lado, además de la fuerte acción directa vasopresora ya descrita, la Ang II puede actuar: a) estimulando la corteza adrenal para la síntesis y secreción de la hormona Aldosterona, cuya acción produce un aumento en la reabsorción de sodio y agua que tienden a restaurar el volumen plasmático; b) promoviendo la secreción de Ao e inhibiendo la secreción de renina, con lo que se constituye de esta forma una sistema de regulación por retroalimentación negativa, cuya capacidad de respuesta de acción rápida se debe a la actividad mediática de los barorreceptores y quimiorreceptores sensibles a sodio localizados en el riñón y en la circulación y c) estimulando la liberación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas contribuyendo al aumento de la presión arterial así como la contracción cardíaca ^(75,84).



2.2.4 Manejo de la insuficiencia renal crónica

El manejo de la enfermedad renal crónica progresiva aún cuando tiene distintas finalidades, principalmente se enfoca a tratar de detener o retrasar el marcado descenso de la GFR, prevenir daños secundarios al riñón, mantener el estado nutricional así como tratar de limitar las complicaciones de la IRC y del síndrome urémico ^(27,29).

En éste sentido, cualquier medicamento ó acción terapéutica que sea capaz de reducir la excreción urinaria de proteínas, también será capaz de proteger la función renal de una marcada disminución. Se sabe también que un control adecuado de la presión sanguínea, ayuda a retardar la progresión de la enfermedad renal en pacientes diabéticos y no diabéticos ⁽⁷⁹⁾. En la nefropatía humana, los inhibidores de la ECA I protegen mejor al riñón que otro tipo de antihipertensivos. A través de éstas acciones el SRAA juega un papel crucial en la regulación de la presión sanguínea, así como del volumen y composición del líquido extracelular ⁽⁹³⁾.

La restricción de las proteínas de la dieta se ha manejado como una maniobra terapéutica de referencia en el tratamiento de la IRC ^(94,95) así como la restricción de fósforo ^(96,97). En ratas con ablación extensa de la masa renal y en animales con diabetes experimental ó nefropatía por adriamicina, se ha observado que una dieta baja en proteínas previene la proteinuria y el daño renal ⁽⁹⁸⁾. Cuando varias de las estrategias tomadas por el nefrólogo, no pueden impedir la disminución de la función renal o no pueden retrasar la progresión del daño a cronicidad, se vuelve imperativo la adecuación de los procedimientos dialíticos ó el trasplante renal ⁽³⁰⁾.

2.2.4.a Ingesta proteica, progresión del daño renal y relación con el SRAA.

Es sabido que el funcionamiento de algunos órganos y sistemas del cuerpo se altera por algunos componentes de la dieta a través de la modulación en la síntesis y/o secreción varias sustancias involucradas en el metabolismo. Uno de los sistemas que se afecta principalmente por la dieta es el SRAA, pero por una mayor importancia, son la ingesta de sal y proteínas los continúan siendo el principal factor que influye drásticamente en la bioquímica y actividad del sistema.

A éste respecto, se ha demostrado que una elevada ingesta de sal incrementa el volumen del fluido extracelular y disminuye la secreción de renina, mientras que una ingesta baja disminuye el volumen extracelular e incrementa la secreción de la glucoproteína ⁽⁹⁹⁾. La ingesta de sal no

únicamente interviene en la modulación y expresión de renina, sino que también puede influir en el estado fisiológico, bioquímico y molecular de otros componentes del sistema ⁽⁹²⁾. Por tanto, no es sorprendente que un adecuado balance de sal en la dieta sea de especial importancia para la regulación de éste sistema hormonal.

Si bien es cierto que los cambios en la proteína de la dieta no tienen un efecto significativo sobre el volumen del fluido extracelular, sí producen una serie de cambios profundos en la síntesis y expresión de los componentes del sistema ⁽¹⁰⁰⁾. De ésta manera, se ha observado tanto en ratas y en humanos sanos, así como en pacientes con distintas enfermedades glomerulares y aún en aquellos con rechazo crónico al trasplante renal, que la actividad de la renina varía de manera directamente proporcional con el nivel de ingesta de proteína. De tal forma que una dieta alta en proteína estimula una mayor APR y niveles plasmáticos de Ang II. También se ha mostrado que en ratas sanas alimentadas a corto plazo, una dieta baja en proteína produce disminuciones en la secreción de renina y niveles plasmáticos de Ang II, así como una intensa vasoconstricción renal, principalmente por una disminución en el flujo sanguíneo renal. Análogamente, ciertas mejorías en el curso de varias nefropatías clínicas y experimentales parecen estar relacionadas con una interacción entre la restricción proteica y los componentes del sistema a través de una serie de mecanismos hasta el momento no esclarecidos completamente ^(93,101).

Por otra parte, se ha estudiado el efecto de la proteína de la dieta sobre la progresión de la insuficiencia renal crónica, tanto en modelos experimentales como en el humano ^(102,193). Múltiples informes han demostrado que la dieta alta en proteína, acelera la progresión de la enfermedad renal y que una baja ingesta de proteína tiene efectos benéficos ⁽¹⁰³⁾. En pacientes con síndrome nefrótico, se encontró que la ingesta de una dieta alta en proteína no mejora la hipoproteinemia y sí acelera la progresión del daño renal; en contraste, con una dieta baja en proteína se reduce la proteinuria y se preserva la función renal ⁽¹⁰⁴⁾. La restricción de proteínas de la dieta mejora el curso de la enfermedad renal ⁽¹⁰⁵⁾, y parte de los efectos benéficos de la restricción de proteína de la dieta, puede estar asociado a interacciones con el SRAA. La dieta baja en proteína disminuye la actividad plasmática de renina (APR) en la rata normal y en el humano con diversas formas de enfermedad renal ^(103,106,107). Adicionalmente, la inhibición de la formación de Ang II en la enfermedad renal experimental, está asociada con una reducción en la proteinuria únicamente cuando los animales ingieren una dieta normal o baja en proteína, y no así con una dieta alta en proteína ^(101,105,108). También, se ha demostrado que una dieta alta en proteína puede activar al

SRAA y así participar en el desarrollo y progresión del daño renal en el modelo experimental de ablación renal subtotal ⁽¹⁰⁹⁾.

Ahora bien, en la IRC desarrollada por modelo de Nx ^{5/6}, los cambios en la proteína de la dieta también provocan importantes cambios en los componentes del SRAA. Por ejemplo, luego de la nefrectomía subtotal, la dieta alta en proteína (caseína al 40%) incrementa la APR, el contenido y el RNAm renal de renina, de una magnitud mayor a lo encontrado en animales control con los 2 riñones funcionales. Por su parte, una restricción proteica disminuye la presión capilar glomerular, principalmente por una menor producción renal de Ang II y sus efectos sobre las arteriolas eferentes. Se cree que la estimulación del SRAA por la proteína de la dieta se dé a través de un aumento en los niveles intrarrenales de Ang II, lo que incrementa la constricción arteriolar eferente y consecuentemente la presión intraglomerular ^(81,101,109,110). Además se ha reportado que la inhibición de la formación de Ang II, reduce la proteinuria y el daño histológico en diversos modelos de enfermedad renal experimental incluyendo el modelo de ablación renal y la nefritis de Heymann ⁽¹¹¹⁾.

Recientemente se ha indicado que en la hemodinámica intrarenal de éste modelo, aquellos factores involucrados en la promoción de fibrosis y cicatrización renal (quimocinas, factores de crecimiento, proliferación y diferenciación celular, de promoción de la inflamación, fibronectinas, colágena, etc. que están mediados principalmente por Ang II), juegan un papel muy importante en la pérdida rápida y progresiva de la función renal ^(112,113). Éste daño se acentúa cuando inicialmente no es considerado el bloqueo del SRAA (por inhibición de la ECA I o el antagonismo a los receptores de Ang II) lo que en consecuencia eleva la tasa de morbi-mortalidad de éstos grupos ^(32,34,114,115).

5 Generalidades de la proteína de soya

Desde hace varios siglos hasta nuestros días, en los países asiáticos el frijol de soya, así como sus derivados y extractos proteicos, han jugado un papel cultural muy importante como fuente de alimento o medicamento. Desde el punto de vista epidemiológico, se ha mencionado que la población rural en oriente tiene una menor tasa de incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas degenerativas, comparada con sus similares de occidente ⁽¹¹⁶⁾. El frijol de soya representa una fuente inagotable de proteína vegetal, la cual ha sido usada ampliamente como un sustituto adecuado de proteína animal. Se le considera una fuente alimenticia única

gracias a su alto contenido de nutrientes, de entre los que se encuentran carbohidratos complejos, proteína vegetal, fibra dietética, oligosacáridos, ácidos grasos esenciales, fitoquímicos, vitaminas y algunos minerales, además de que debido a su origen vegetal no contiene colesterol ⁽¹¹⁷⁾.



Planta del frijol de Soya

5.1 Composición de la proteína de soya

En occidente, las semillas de soya, así como las de habas secas y las de girasol, se conocen cada día más por ser ricas en nutrientes, fibras y por poseer una fuente proteica de alta calidad (tabla 3) y sobre todo por su papel potencial en el manejo de ciertas enfermedades crónicas ⁽¹¹⁸⁾.

Desde el punto de vista nutricional, el contenido protéico de la soya es del 40%, y en comparación con muchas otras leguminosas, puede aportar aproximadamente el 35% de energía, sin embargo no solamente la cantidad de proteína es notable, sino también la calidad y cantidad de aminoácidos que la componen. Contiene casi todos los aminoácidos necesarios para el organismo así como un bajo porcentaje de grasas saturadas y ácidos grasos omega-3 (Tabla 2) ⁽¹¹⁹⁾.

Tabla 3. Principales componentes de la proteína de soya en 100g de base seca.

Nutrimento	Contenido / 100g base seca
Hidratos de carbono simples (g)	21
Hidratos de carbono complejos (g)	9
Estaquiosa (mg)	3300
Rafinosa (mg)	1600
Proteína (g)	36
Ácidos grasos totales (g)	19
Grasa saturada (g)	2.8
Grasa monoinsaturada (g)	4.4
Grasa poliinsaturada (g)	11.2
Relación ácidos α -linolénico/linoleico	1.3:9.9
Fibra insoluble (g)	10
Fibra soluble (g)	7
Calcio (mg)	276
Magnesio (g)	280
Potasio (mg)	1797
Hierro (mg)	16
Zinc (mg)	4.8
Isoflavonas (mg)	530

A pesar de que en la proteína de soya el contenido de metionina es bajo ⁽¹²⁰⁾, se le ha considerado un alimento de alto valor nutritivo, ya que la OMS a través de la FDA ⁽¹¹⁶⁾ evaluó que su índice de aminoácidos corregido por la digestibilidad de la proteína es de 1, convirtiéndola en consecuencia en una proteína completa que la hace similar en calidad a la albúmina de huevo (estándar de oro en dichas evaluaciones) ó la caseína y según esto se la puede considerar como adecuada para el consumo humano.

Recientes investigaciones han centrado su interés en los componentes no nutricionales característicos de la proteína de soya como lo son los fitoestrógenos e isoflavonas (genisteína, diadzeína y gliciteína), donde se ha visto que tienen una acción única y específica a través de efectos que mejoran algunos estados patológicos ⁽¹¹⁸⁾. Éstos compuestos biológicamente activos, pueden tener un efecto ligeramente proestrogénico (agonista) o antiestrogénico (antagonista), con lo que se piensa podrían relacionarse con el tratamiento de enfermedades hormonal-dependientes, además de tener otras implicaciones biológicas como la inhibición del receptor 17- β -estradiol, ampliamente involucrado en la regulación de la proliferación celular ^(121,122).

Otra característica particular de la soya es su relación arginina:lisina, generalmente mayor que en cualquier otra proteína y a la que se ha pensado se debe el efecto protector observado en enfermedades cardiovasculares, ya que induce disminuciones importantes de los lípidos ⁽¹²³⁻¹²⁵⁾. Finalmente, tanto los inhibidores de tripsina y de la cápsula de Bowman Birk, así como el alto contenido en fibra aumentan la digestibilidad de los alimentos y las grasas a través de impulsos mecánicos ó estimulando la secreción de enzimas como la colecistocinina involucrada en la contracción y secreción vesicular de sales biliares⁽¹²⁵⁾, efectos que en su conjunto ayudan a mejorar la función gastrointestinal.

5.2 El Impacto de la soya en la salud

En las últimas 3 décadas, se ha despertado el interés de varios investigadores por el estudio de los mecanismos de las cualidades benéficas de la soya en algunas patologías crónico degenerativas, principalmente en enfermedades coronarias y en la prevención y tratamiento contra el cáncer ^(119,126). Algunos científicos han reportado su influencia positiva en otros campos clínicos, por ejemplo, en terapias de reemplazamiento hormonal ⁽¹²⁷⁾, en el manejo de la menopausia ⁽¹²⁸⁾, osteoporosis y varias dislipidemias ^(122,129).

La soya puede ayudar en la preservación de la homeostasis del hueso ya que puede disminuir considerablemente la pérdida de calcio por la orina, así como potencialmente inhibir la resorción del calcio óseo ^(127,130,131) previniendo el desarrollo de osteoporosis.

Se ha visto que por la composición de sus carbohidratos complejos y el alto contenido de fibra que aportan a la dieta, puede contribuir a disminuir los índices de glicemia, acción útil en el tratamiento de pacientes diabéticos ⁽¹¹⁹⁾. De los efectos observados con relación al alto contenido de isoflavonas y su acción con el mejoramiento del curso de enfermedades coronarias, quizá una de las características más importantes de la proteína de soya es su efecto hipolipemiante. Se ha demostrado que disminuye del colesterol total y los triglicéridos séricos en diferentes estudios con modelos experimentales y en investigaciones de tipo clínico en pacientes con dislipidemias de origen diverso ⁽¹³²⁾. Estudios de corte clínico demuestran que en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II, la soya puede reducir hasta en un 14% los niveles de colesterol plasmáticos ⁽¹³³⁾; otro estudio en pacientes italianos muestra que la sustitución de la dieta animal por una dieta basada en soya redujo los niveles plasmáticos de colesterol total, y el efecto hipocolesterolémico se

presentó en el 95% de los pacientes, independientemente del fenotipo que condicionó la alteración lipídica ⁽¹³⁴⁾.

Posteriormente, en la década de los 80' se continuó la investigación sobre éste efecto en distintas dislipidemias, mostrando nuevamente su propiedad hipocolesterolémica y también su capacidad antioxidante en distintos estudios *in vivo* e *in vitro*; sin embargo, los mecanismos de acción hipolipemiente comenzaron a estudiarse a partir de la mitad de la década de los años 90'. Sobre su capacidad para la prevenir la peroxidación lipídica en estudios *in vitro*, se ha demostrado que los isoflavonoides de la soya, así como sus derivados metabólicos inhiben la peroxidación de lipoproteínas ^(135,136); no obstante, es necesario seguir estudiando si se tiene la misma acción *in vivo* ⁽¹³⁷⁾ ya que debido a que la oxidación de las LDL juega un papel principal en la patogénesis de la aterosclerosis, la ingesta de soya puede tener efectos preventivos en la aterogénesis del humano ⁽¹³⁸⁾. Tikkanen y cols ⁽¹³⁹⁾ mencionan que los antioxidantes de la soya aportan protección contra la modificación de la oxidación de lipoproteínas, particularmente las LDL, confiriendo resistencia a la oxidación progresiva y también una disminución del riesgo a desarrollar enfermedades coronarias y cáncer ⁽¹⁴⁰⁾. En la última década, distintos grupos han propuesto algunos de los mecanismos enzimáticos involucrados en la síntesis lipídica, en los que potencialmente intervienen y modifican rutas algunos de los componentes de la soya ^(68,141).

En años recientes se ha documentado la existencia de distintos efectos benéficos debidos a la ingesta de la proteína de soya sobre el desarrollo de distintas enfermedades crónico degenerativas. La búsqueda de los mecanismos involucrados en éstos procesos, así como de otros efectos de ésta proteína tiene en la salud, ha conducido a distintos grupos de investigación a explorar en distintas áreas clínicas y experimentales. Hasta el momento, los resultados de estas investigaciones han indicado que la ingesta de la proteína de soya, aún en la fase inicial del padecimiento crónico, tiende a mejorar la alteración de algunos marcadores característicos de la enfermedad durante su evolución a cronicidad ^(116,121,126).

5.3 El papel de la soya en las enfermedades renales

Recientemente se ha incrementado la evidencia de que los fitoestrógenos de la soya tienen también un papel benéfico sobre ciertas enfermedades renales crónicas; algunos estudios diseñados en animales y humanos indican que el consumo de soya retrasa el desarrollo y progresión de algunos casos de enfermedad renal ^(142,143). En distintos modelos experimentales de

nefropatía, se ha demostrado que puede reducir la proteinuria y las lesiones patológicas asociadas a la insuficiencia renal progresiva ⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁶⁾. En humanos se ha mostrado que puede disminuir el grado de proteinuria y preservar la función renal por más tiempo; sin embargo, muchos de éstos estudios clínicos se han llevado a cabo en periodos muy cortos de tiempo e involucran pocos pacientes, por lo que aún se discute si los efectos benéficos observados se deben al contenido de isoflavonas o algún otro compuesto presente en la proteína.

En modelos genéticos de enfermedad poliquística del riñón, varios estudios indican una remisión en el tamaño de los quistes, disminución del contenido de agua, y espacio que ocupan en el riñón, así como las lesiones patológicas asociadas, lo que ayuda a preservar la función renal ^(145,146).

Recientemente se ha propuesto que la ingesta de soya previene el deterioro renal en modelos experimentales de nefropatía diabética y en la nefrosis inducida por ANP ⁽¹⁴⁷⁾. En ratas normales se encontró que la soya disminuyó la acumulación de ésteres grasos de dolicol (a través de la regulación de la enzima involucrada en la glicosilación de proteínas y lípidos), y de colesterol en el hígado ⁽¹⁴⁸⁾. La disminución de triglicéridos, colesterol, insulina circulante y el aumento en la actividad de la 7- α -hidroxilasa en el hígado, es otro efecto a favor de la dieta con soya en ratas normales ⁽¹⁴⁹⁾.

En un estudio de longevidad en ratas macho Fischer F344 (un modelo de nefropatía espontánea relacionado a la edad), Iwasaki y cols demostraron que al reemplazar la dieta de caseína por la de soya, se retrasa marcadamente la progresión de las lesiones renales patológicas y aumenta la sobrevida ⁽¹⁵⁰⁾.

Williams y Walls encontraron que las ratas hembra con el modelo de ablación renal alimentadas con proteína de soya, presentaban menor proteinuria; menor hipertrofia del riñón remanente, y menos glomérulo esclerosis y atrofia tubular, así como menor mortalidad que aquéllas alimentadas con una dieta de caseína. Posteriormente, probaron distintas concentraciones de proteína de soya en la dieta; encontraron que en aquéllas alimentadas con hasta un 24% de contenido protéico, mostraron una menor proteinuria y mejor sobrevida, indicando que la proteína de soya tiene una mayor capacidad que la caseína en reducir el daño renal en éste modelo y que puede mostrar efectos protectores a distintos niveles de concentración ^(151,152).

III Justificación

Hasta el momento, se ha encontrado información suficiente que sugiere que una dieta rica en proteína vegetal (soya) puede tener beneficios importantes en el retraso de la progresión del daño renal crónico, en comparación con una dieta basada en proteína animal. Por otra parte, se cree que puede evitar el deterioro nutricional del enfermo renal crónico, situación que lo relaciona a una elevada morbi-mortalidad. Actualmente se desconoce el mecanismo por el cual la proteína vegetal manifiesta dicho efecto, por ese motivo el estudio de esta proteína vegetal es de gran importancia dentro del contexto de la progresión de la enfermedad renal. Dada la importante participación del SRAA en la progresión del daño renal y su interrelación con el contenido protéico de la dieta, es importante explorar la manera en como una dieta vegetal puede influir sobre el SRAA sistémico y local intrarrenal, así como en la evolución de la función y la histología renales. Por esta razón en este trabajo se estudiará el efecto de una dieta normal con proteína de soya, sobre el SRAA circulante, así como las alteraciones en la función renal y el perfil lipídico en el modelo experimental de ablación renal subtotal Nx^{5/6}.

IV Hipótesis

Si la soya como fuente protéica de origen vegetal, es capaz de mejorar la hiperlipidemia, la proteinuria y la sobrevida, así como la hipertrofia y el daño renal histológico observado en varios modelos experimentales de daño renal crónico; entonces en éste estudio, se espera que la dieta normal en proteína de soya también influyan en la corrección del perfil lipídico, en la actividad de los componentes del SRAA sistémico y sobre la progresión del daño renal crónico en el modelo experimental de ablación renal subtotal en la rata.

V Objetivos generales

- Evaluar el efecto de una dieta con proteína de soya sobre la progresión del daño renal en ratas macho con ablación renal subtotal.
- Evaluar la influencia de la naturaleza proteica de la dieta sobre los componentes del SRAA a nivel circulante durante el desarrollo de la IRC experimental.

V.a Objetivos particulares

- Comparar el efecto de una dieta con fuente de proteína vegetal (Soya 20%) sobre el consumo de alimento, ganancia de peso y progresión del daño renal en las ratas con ablación renal subtotal.
- Analizar el efecto de las diferentes dietas y su capacidad para la generación o progresión del daño a través de la evaluación de la función renal.
- Evaluar el efecto de la soya sobre el comportamiento bioquímico de la progresión de la insuficiencia renal crónica experimental, determinado a través de los niveles de colesterol, triglicéridos, proteínas totales y albúmina.
- Cuantificar los niveles de los componentes del SRAA circulante a través de la determinación de la APR, CPR, CPA y Aldosterona por radioinmunoanálisis (RIA). La actividad de la ECA I por método inmunoradiométrico.
- Evaluar a través del análisis histológico correspondiente, la magnitud del daño en la estructura renal de los grupos de estudio.

VI Material y Métodos

6 Métodos

6.1 Modelo de ablación renal subtotal.

El procedimiento quirúrgico consiste en realizar una incisión a lo largo de la línea costal de la rata e inmediatamente se procede a localizar el riñón izquierdo (fig 6). Se identifican e inmovilizan la rama o brazo posterior y la rama o brazo inferior de la arteria renal izquierda para ser ligadas (fig 7). Inmediatamente después de la ligación, el área infartada se torna de color café oscuro (fotografía 1 y 2). Después de esta maniobra se procede a realizar nefrectomía unilateral del riñón derecho, finalmente las ratas se mantienen en recuperación durante 14 días a partir de los cuales comienza el estudio ⁽³⁹⁾. Las cirugías se realizaron bajo anestesia con pentobarbital sódico diluido 1:2 y se inyectaron $15.8 \text{ mg}/_{0.5 \text{ ml}}$ a cada rata.

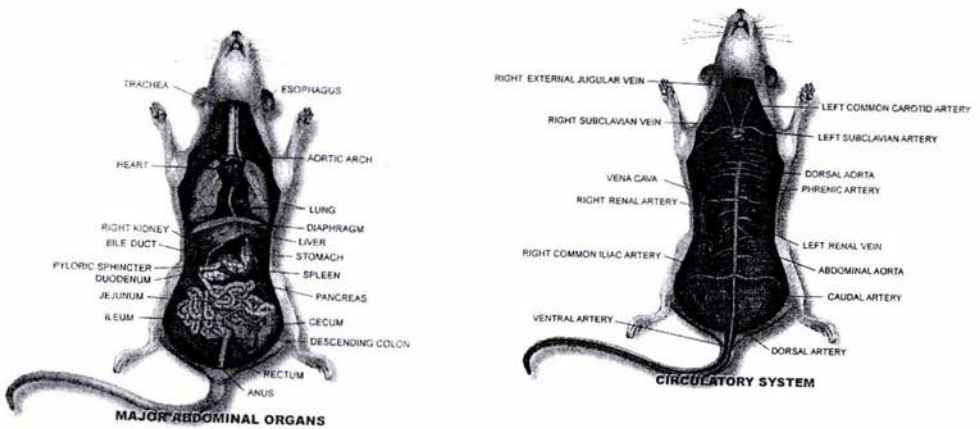


Figura 6. Localización del Sistema Circulatorio de la rata

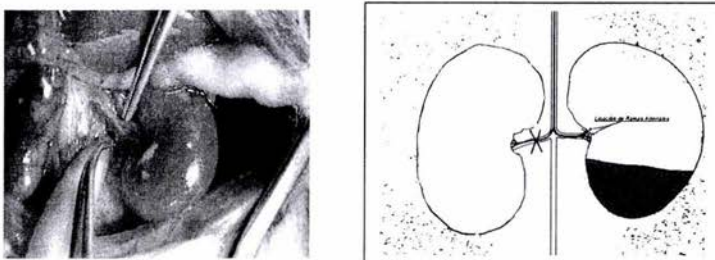


Figura 7. Ligación Selectiva de las ramas de la arteria renal izquierda.



Fotografías 1 y 2. Generación de Isquemia por la ligación selectiva de las ramas de la arteria renal izquierda.

Estudio en jaula metabólica.

Los grupos de ratas se mantuvieron al menos durante 72 horas en jaulas metabólicas, previo a la recolección de la orina de 24 horas, con el objeto de que las ratas se aclimaten a las jaulas y se asegure una muestra de orina bien recolectada. Las orinas se midieron y centrifugaron, para más tarde separarlas en alícuotas y congelarlas hasta que se realizaron las determinaciones bioquímicas que más adelante se definen.

Grupos de estudio

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar con un peso promedio de 280-300 gramos. Todas las ratas fueron sometidas a la cirugía de ablación renal subtotal (Nx $5/6$), como ya se ha descrito. Posteriormente se dividieron en 2 grupos de estudio de 10 ratas cada uno; se mantuvieron hacinadas en grupos de máximo 5 ratas en jaulas de acrílico y en ciclos de $^{12 \text{ horas luz}}/_{12 \text{ horas oscuridad}}$, con libre acceso a bebida y alimento, el cual consistió principalmente de dietas elaboradas de caseína (20%) y soya (20%) cuya preparación y contenido se realizaron de acuerdo a las necesidades nutricionales de los animales en estudio. Los grupos se conformaron de la siguiente manera:

- Grupo A (Soya 20%): Animales con el modelo de Nx $5/6$ y alimentadas con dieta proteica estándar de soya al 20%.
- Grupo B (Caseína 20%): Animales con el modelo de Nx $5/6$ y alimentados con dieta proteica estándar de caseína al 20%.

6.2 Diseño del estudio

Los grupos se mantuvieron durante 20 semanas de estudio, contados a partir de la segunda semana posterior a la cirugía. Se recolectó orina de 24 horas en los cuatro grupos previa aclimatación de los animales en jaulas metabólicas en las semanas 2, 7, 12, 17 y 22 separándolas como ya se describió.

Las muestras de sangre, se obtuvieron de la arteria caudal ventral por cercenación de la cola en las semanas 2, 7, 12, 17 y 22. Posteriormente las muestras se centrifugaron 15 minutos a 3000 RPM a 4°C y se separaron alícuotas de suero, las cuales se congelaron hasta su determinación.

En la semana 22 del estudio, luego de la recolección de la orina, se realizó la determinación de la presión sistólica. Después de la toma de la presión caudal, los animales se sacrificaron por decapitación, para obtener suero y plasma (que se mantuvo en hielo hasta su separación y congelación).

Inmediatamente se removió el tejido renal remanente, el cual se fijó o congeló de acuerdo a las técnicas descritas para estudios histológicos y bioquímicos respectivos.

Naturaleza del estudio

El estudio llevado a cabo, fué de tipo experimental y longitudinal, con una duración experimental de 22 semanas.

Consideraciones éticas

El protocolo experimental fue revisado y aprobado por el Comité de Ética para el Uso y Manejo de Animales de Laboratorio en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

6.3 Descripción de las dietas

Se prepararon dietas a partir de soya al 20% y caseína al 20%; éstas dietas serán idénticas en la cantidad y calidad de vitaminas, minerales, almidón aceite de maíz y dextrosa, cuya única variación será el tipo y cantidad de la fuente proteica (soya \forall caseína) que estarán mínimo al 90% de pureza (tabla 4).

La elaboración de la dieta según la última recomendación del American Institute of Nutrition (AIN 93) tiene, por una parte, caseína libre de vitaminas de Harlan- Tecklad y por otro lado un aislado de proteína de soya Supro 710 de Protein Technologies International como las distintas fuentes de proteína; la fuente de carbohidratos fueron dextrosa y almidón de Droguería Cosmopolita de México; la base de lípidos se obtuvo de aceite de maíz comercial; y se adicionó citrato de Colina de y una mezcla de vitaminas TD 94047, ambas de Harlan-Tecklad.

La siguiente tabla 4, muestra los porcentajes de los nutrientes en la formulación de las distintas dietas:

Ingredientes	Dieta al 20%
Proteína	20 %
Vitaminas	1 %
Minerales	5 %
Aceite de Maíz	5 %
Colina	0.165 %
Almidón	34.42 %
Dextrosa	34.42 %

Tabla 4. Contenido de las Dietas

6.4 Métodos de determinación

6.4.1 Peso corporal

Las ratas se pesaron al término de la segunda semana de recuperación post-cirugía y antes del inicio del experimento. Se conformaron los grupos de manera aleatoria respecto al peso corporal. Se determinó la ganancia de peso durante las 20 semanas del estudio (previo a la obtención de la muestra de sangre) y se usó una balanza Sartorius® (mod. BP 4100S), los resultados se expresan en $g/día$.

6.4.2 Consumo de alimento

Se tomó registro del consumo de alimento en los días previos al sangrado, así como el promedio de la ingesta a partir de la diferencia entre los pesos del comedero un día antes y un día después. Los resultados se reportan en $g/día$.

6.4.3 Determinaciones bioquímicas en suero y orina

Determinaciones en orina: Proteínas totales, creatinina, sodio, fosfato.

Determinaciones en suero: Proteínas totales, creatinina, nitrógeno uréico (BUN), albúmina, colesterol total y triglicéridos. La depuración de creatinina se calculó a partir de los resultados de creatinina en orina y suero.

Las determinaciones bioquímicas de creatinina, nitrógeno ureico, albúmina, triglicéridos y colesterol total se realizaron en un analizador semiautomático para pruebas de bioquímica clínica, Modelo RA-1000 (serie PR-1707-MEX) reacondicionado por Bayer Diagnósticos de México®, con el empleo de reactivos líquidos de alta estabilidad de la marca Sera-Pack Plus® cuyos principios de determinación se detallan a continuación.

Proteínas totales en suero y orina

Las Proteínas Totales en suero y orina se determinaron espectrofotométricamente por el método de Lowry y cols ⁽¹⁵³⁾, ésta técnica emplea un patrón de albúmina sérica de bovino (⁵⁻⁵⁰ µg/0,2 mL). La técnica consta de 2 fases, en la primera se forma un complejo de reacción proteína-cobre en solución alcalina y la otra donde el complejo se reduce a un reactivo fosfomolibdico-fosfotúngstico (reactivo de Folin & Ciocalteu), produciendo un intenso color azul detectable a $\lambda_{750\text{ nm}}$, el cual es directamente proporcional a la concentración de proteínas presentes en la muestra, los reactivos se adquirieron de JT Baker de México® y Sigma-Aldrich Química®, S.A. de C.V. Los resultados se reportan en ^{mg}/_{vol} (orina) y ^g/_{dL} (suero).



Creatinina en suero y orina

La creatinina en ambos casos se determinó por un método colorimétrico que emplea el reactivo de Jaffé ⁽¹⁵⁴⁾, el cual se basa en el aumento de absorción por la formación de picrato de creatinina, siendo la velocidad de formación del complejo directamente proporcional a la concentración de creatinina en la muestra. El complejo se forma por la combinación de la creatinina de la muestra y el picrato en presencia de iones OH⁻ en el reactivo produciendo un complejo color rojo, determinado por el RA-1000 a $\lambda_{500\text{ nm}}$, los resultados se expresan en ^{mg}/_{dL} en suero y en orina, en ésta última se multiplica por el factor de dilución empleado. Los reactivos Sera-Pak Plus se adquirieron de Bayer de México®.



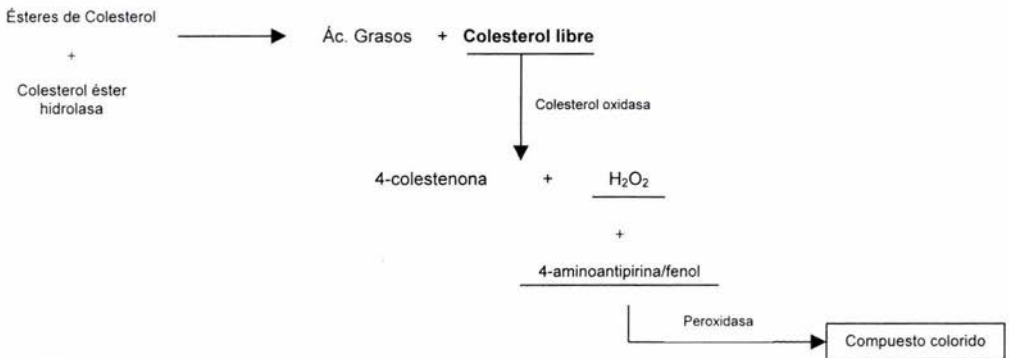
Determinación de albúmina

La albúmina se determinó por un método colorimétrico cuantitativo que es una modificación al método de Doumas. La albúmina de la muestra, al reaccionar con el verde de bromocresol forma un complejo colorido azul-verdoso que se detecta espectrofotométricamente a $\lambda_{600\text{nm}}$, la intensidad de la coloración por la formación del complejo es directamente proporcional a la cantidad de albúmina presente en la muestra que se expresa en g/dL . Los reactivos Sera-Pak Plus se adquirieron de Bayer de México® ⁽¹⁵⁶⁾.

6.4.4 Perfil lipídico

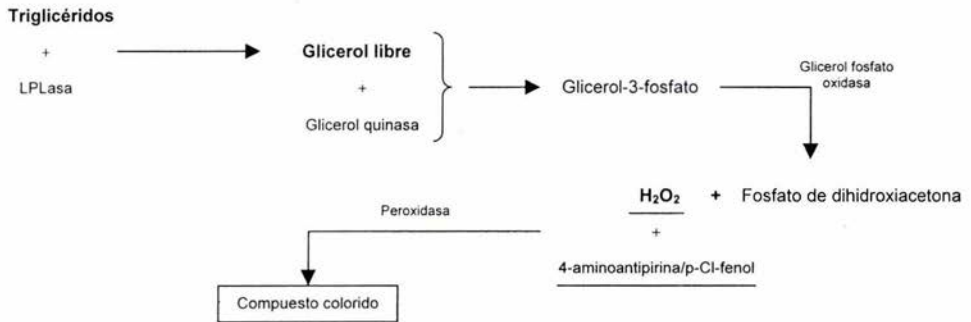
Colesterol total

El método tiene un principio enzimático-colorimétrico que mide la velocidad de formación de un cromógeno de colesterol libre. Los ésteres de colesterol de la muestra son hidrolizados por la colesterol éster hidrolasa para liberar colesterol y ácidos grasos; el colesterol libre existente junto con el producido por esta reacción, se oxida por la colesterol oxidasa para producir 4-colestenona y peróxido de hidrógeno; éste último en presencia de peroxidasa oxida el sistema cromógeno (4-amonioantipirina/fenol) en un compuesto de color rojo detectable a una $\lambda_{500\text{nm}}$, la intensidad en la coloración de la reacción es directamente proporcional a la concentración de colesterol presente en la muestra. Los valores se reportan en mg/dL . Los reactivos Sera-Pak Plus se adquirieron de Bayer de México® ⁽¹⁵⁷⁾.



Triglicéridos

La determinación de triglicéridos séricos al igual que el colesterol total, es una prueba enzimático colorimétrica que mide la velocidad de formación del glicerol. El glicerol liberado en la hidrólisis de triglicéridos por acción de la lipoproteín-lipasa (LPLasa) se convierte por la glicerol quinasa en glicerol-3-fosfato, que se oxida por la glicerol fosfato oxidasa en fosfato de dihidroxiacetona y peróxido de hidrógeno. En presencia de peroxidasa, el peróxido oxida el cromógeno (4-aminoantipirina/p-Cl-fenol) en un compuesto de color rojo detectable a una $\lambda_{500 \text{ nm}}$; la intensidad en la coloración de la reacción final, es directamente proporcional al contenido de triglicéridos en la muestra. Los valores se reportan en mg/dL . Los reactivos Sera-Pak Plus se adquirieron de Bayer de México® ⁽¹⁵⁸⁾.



Sodio urinario

La medición del sodio urinario se realizó de manera indirecta con el uso de un analizador de electrolitos NOVA-4; dicho aparato tiene la posibilidad de analizar sodio, potasio, CO₂ y Cl⁻ a partir de muestras de suero, plasma u orina diluída. El sistema combina la determinación por acción de electrodos de ión selectivo y un análisis de cálculo simple realizado en un microprocesador. Basado en la actividad del ión, la medición es una función de la concentración "efectiva" en solución; la cual es igual al producto entre su concentración en solución (C) y el coeficiente de actividad iónica f (a = f * C). El coeficiente de actividad, relaciona la concentración con la actividad y ésta es a la vez una función de la fuerza iónica. La fuerza iónica de la sangre total, plasma y suero tiende a permanecer relativamente constante en condiciones fisiológicas, por tanto el coeficiente de actividad del Na⁺, K⁺, y Cl⁻ se pueden considerar como una constante. Los estándares internos están diseñados para reflejar la misma fuerza iónica que el suero; por ello, se considera que los coeficientes de actividad de los diferentes iones son los mismos para estándares que para muestras y las variaciones que detecta el electrodo las asocia a un valor definido de concentración del electrolito en cuestión ⁽¹⁵⁹⁾.

Fósforo en orina

La cuantificación de fósforo en orina se realizó por una determinación colorimétrica; en el ensayo, el fosfato presente en la muestra, al reaccionar con el heptamolibdato de amonio forma fosfomolibdato de amonio. En presencia de ácido ascórbico, el fosfomolibdato de amonio se transforma en azul de molibdeno detectable a una $\lambda_{820 \text{ nm}}$, la intensidad de la coloración que se forma es directamente proporcional al fosfato presente en la muestra. Los resultados se comparan en una curva de calibración para fosfatos (0.1-0.5 mg/dL), una vez multiplicado por el factor de dilución adecuado, los resultados se expresan en [mg/vol].



6.5 Determinación de los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona en plasma

Actividad plasmática de renina (APR) y concentración plasmática de renina (CPR)

La APR y CPR en el plasma, se midió por radioinmunoanálisis (RIA) de manera indirecta a partir de la generación de Ang I. El principio del RIA se basa en la competencia entre el antígeno marcado y el no marcado por un número fijo y limitado de sitios de unión del anticuerpo específico. La cantidad de antígeno marcado unido al anticuerpo es inversamente proporcional a la concentración del antígeno no marcado presente en la muestra, para conocer la APR y CPR se correrá una curva estándar (de 0.1–5.0 ng Ang I/mL/hora). El ensayo consiste en medir en una muestra la producción de Ang I que se genera durante 1 hora a 37°C, contra una muestra control a 4°C, ambas muestras se mantendrán en solución amortiguadora a pH:6.0, después de la incubación las 2 muestras serán sometidas al RIA.

Es importante señalar que en la determinación de CPR, previo al período de incubación se adicionó a la muestra un exceso de sustrato de renina exógena, con la finalidad de asegurar que toda la renina presente en la muestra fuera cuantificada.

El anticuerpo contra Ang I que se utilizó en la valoración, fue producido en el laboratorio del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del INCMyNSZ. Los estándares y el antígeno para Ang I, éste último marcado con 125 , se adquirieron de Dupont New England (Boston, Ma. USA), las unidades en que se reportan APR y CPR son $\text{ng Ang I/mL/hora}^{(160)}$.

Concentración plasmática de angiotensinógeno (CPAo)

El Ao se determinó por RIA de Ang I, pero a diferencia del ensayo de renina, en éste la generación de Ang I emplea renina exógena (obtenida de Sigma, Chemical Co. St. Louis, MO. USA). Los valores obtenidos en ésta determinación se interpolan en la misma curva estándar para conocer la concentración de Ao presente en las muestras. Las condiciones para la determinación son las mismas que para medir la renina así como las unidades y los insumos empleados $^{(160)}$.

Aldosterona

La determinación de Aldosterona se realizó por RIA en forma directa sin extracción previa del mineralocorticoide para el caso de las muestras de suero. La concentración de Aldosterona de las muestras experimentales se interpola a la de una curva estándar. En los estuches empleados en la determinación, el anticuerpo específico de la hormona se encuentran pegados a la pared del tubo, así mismo el antígeno marcado con I^{125} y los estándares serán adquiridos en DiaSorin s.r.l (Saluggia, Italia). Los resultados de aldosterona se expresaron en pg/mL ⁽¹⁶¹⁾.

Enzima convertidora de angiotensina I (ECA I)

La actividad de ésta enzima se cuantificó por un ensayo radiométrico que consiste en medir la cantidad de ácido hipúrico liberado por la ECA I presente en la muestra, utilizando como sustrato al hipurato de histidil leucina (HHL, adquirido en Sigma Chemical CO. St. Louis, MO. EUA). En este ensayo se empleó una mezcla de HHL radiactivo marcado con C^{14} y HHL no radiactivo, la enzima hidroliza al HHL en histidil leucina y en ácido hipúrico (AH). El AH radiactivo liberado se extrae con acetato de etilo y se cuenta en un contador de radiaciones- β . El radioisótopo HHL- C^{14} se adquirió de Dupont New England (Boston, MA. USA). Los resultados de la cuantificación de la actividad de la ECA se expresaron en mU/mL ⁽¹⁶²⁾.

6.6 Presión sistólica

La determinación se realizó por un método no invasivo para la medición de la presión ^{sistólica}/_{diastólica} en roedores (Método NIBP). Se uso un equipo IITC Inc. Modelo 179 Amplifier, que realiza la determinación a través de sensores foto-eléctricos con una fuente luminosa calibrada y posicionado en la cola de la rata. La precisión en que se ajusta el pulso es crítica en la medición y por ello la detección por medio del sensor determina la efectividad del método. El aparato emplea sensores fotoeléctricos y cuando el flujo sanguíneo pasa a través de la cola de la rata, el diámetro de la arteria de ésta cambia y por tanto también la expansión del sensor posicionado en ella. Dichos cambios producen una variación en la detección luminosa e inmediatamente esta variación de la señal provocada por los ruidos del flujo, es transformada a un pulso eléctrico, que dentro del aparato a su vez es decodificada a una señal gráfica que permite conocer la magnitud de la presión sistólica y diastólica en cada determinación en mmHg ⁽¹⁶³⁾.

6.7 Estudio histopatológico en tejido de riñón remanente (Morfológico)

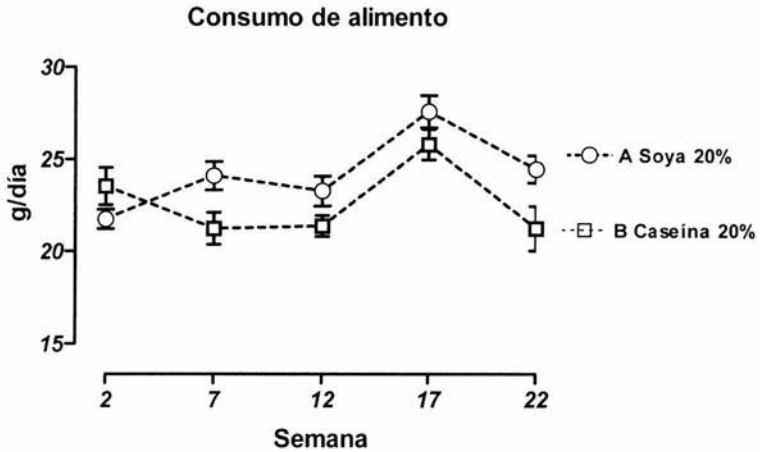
Para éste análisis se realizaron cortes de tejido renal remanente que incluyeron corteza y médula con un grosor máximo de 2mm, los cortes se fijaron en paraformaldehído según la técnica convencional y se emplearon para microscopía de luz. Se empleó la técnica histológica de Hematoxilina y Eosina (H y E) y la técnica de Tinción de Masson. La técnica de H y E aporta información importante acerca de la morfología celular, haciendo una distinción entre citoplasma y núcleo celular, apreciándose núcleos en color azul y citoplasma en color rojo-rosa. Por otro lado, en la tinción de Masson se pone de manifiesto la acumulación y distribución de colágena tisular, que es un parámetro de gran utilidad en la evaluación de la fibrosis, rasgo estructural característico en la evolución del daño renal en la IRC ⁽¹⁶⁴⁾.

La esclerosis glomerular se definió como el colapso de los capilares glomerulares con una matriz mesangial aumentada y una adhesión fibrótica capilar a la cápsula de Bowman.

6.8 Análisis estadístico

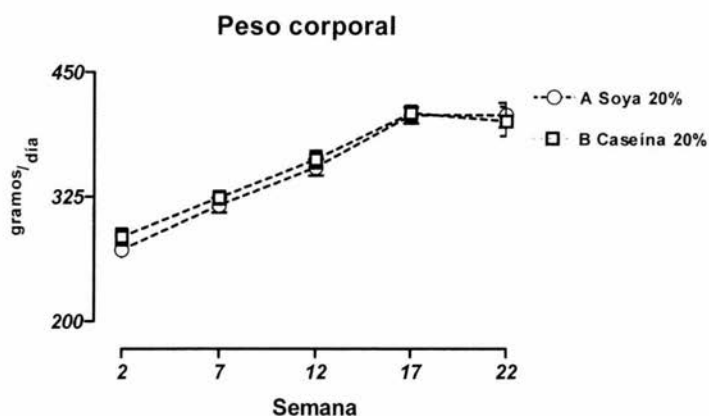
Los resultados se expresaron como el valor de la media \pm error estándar y el nivel de significación estadística fué $p < 0.05$. Para comparar la diferencia estadística entre los 2 grupos, se emplearon pruebas de análisis de varianza de dos vías de acuerdo a la distribución de los datos, con el programa estadístico Graph Pad versión 3.1.

VII Resultados



Gráfica 1: Consumo de alimento de los 4 grupos con $Nx^{5/6}$ durante las 22 semanas del estudio. Los resultados se expresan como la media \pm SEM, $n = 10$.

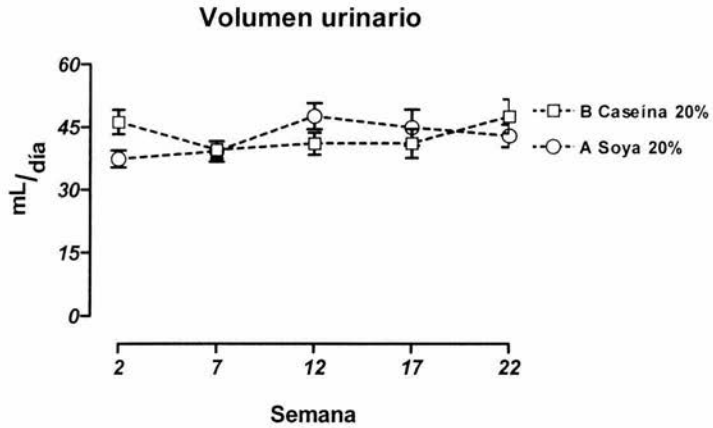
No hubo diferencias en el consumo de alimento entre los grupos alimentados con dietas al 20% de proteína (A y B) en las 22 semanas del estudio.



Gráfica 2: *Peso corporal a lo largo de las 22 semanas en los 4 grupos con ablación de masa renal. Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM), n=10.*

Se presentó un retraso en el crecimiento y desarrollo de los grupos con IRC experimental.

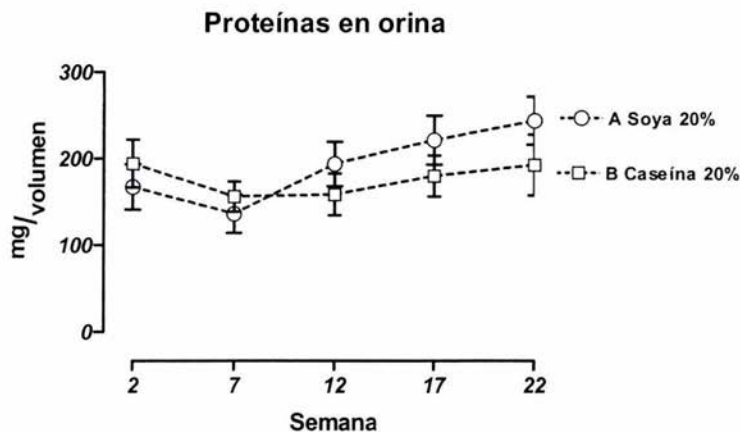
Entre los grupos alimentados con dietas al 20% no se manifestaron diferencias en el peso a lo largo del estudio, alcanzaron un peso máximo de 400-410 g hacia las 2 últimas semanas.



Gráfica 3. Volumen urinario a cada 5 semanas durante las 22 semanas del estudio. Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM), $n=10$.

En la grafica 3 se puede observar el efecto poliúrico característico de las enfermedades renales en la fase de desarrollo a cronicidad en los 2 grupos.

En general, los grupos A y B no mostraron diferencias en la excreción urinaria desde el inicio al final del estudio

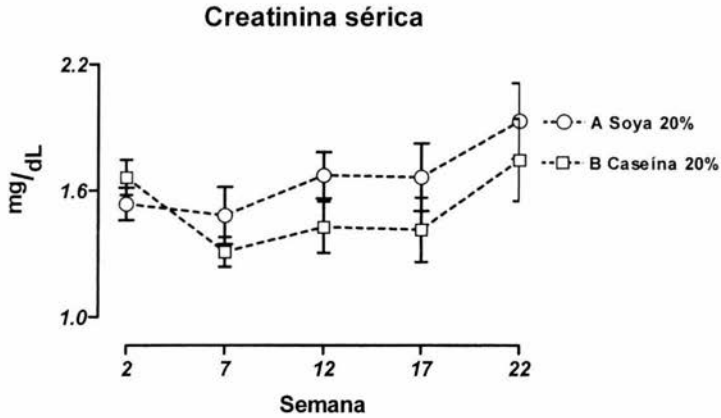


Gráfica 4. Excreción urinaria de proteínas. Se determinó la tasa de excreción cada 5 semanas durante las 22 semanas de estudio. Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM), $n=10$.

A la segunda semana de la cirugía, los 2 grupos desarrollaron proteinuria de rango variable, siendo más acentuada en los grupos A y B desde la semana 2 (A 197 ± 27 y B 167 ± 26 $\text{mg}/\text{vol.}$).

Entre los grupos A y B a pesar de la falta de significancia, hay una reducción de la proteinuria de la semana 2 a la semana 7 (periodo de adaptación de las nefronas remanentes debido a la hipertrofia glomerular); sin embargo, los niveles de proteinuria tienden a incrementarse a partir de la semana 12 al final del experimento (periodo crítico en el desarrollo a la fase terminal).

Inesperadamente, la proteinuria del grupo A tendió a ser de mayor magnitud que la del grupo B, desde la semana 12 (A 193 ± 26 vs B 158 ± 24 $\text{mg}/\text{vol.}$) a la semana 22 (A 244 ± 28 vs B 192 ± 35 $\text{mg}/\text{vol.}$).

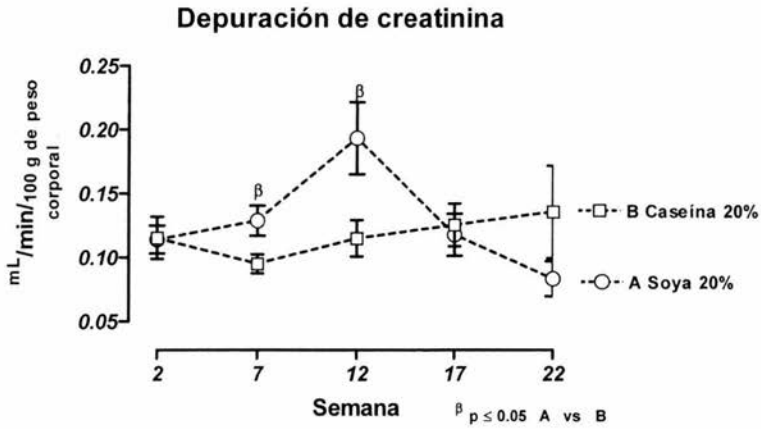


Gráfica 5. Determinación de la creatinina sérica. Los niveles se midieron a cada 5 semanas durante las 22 semanas de estudio. Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM), $n=10$.

A partir de la cirugía, los grupos registraron una importante elevación de los niveles séricos de creatinina.

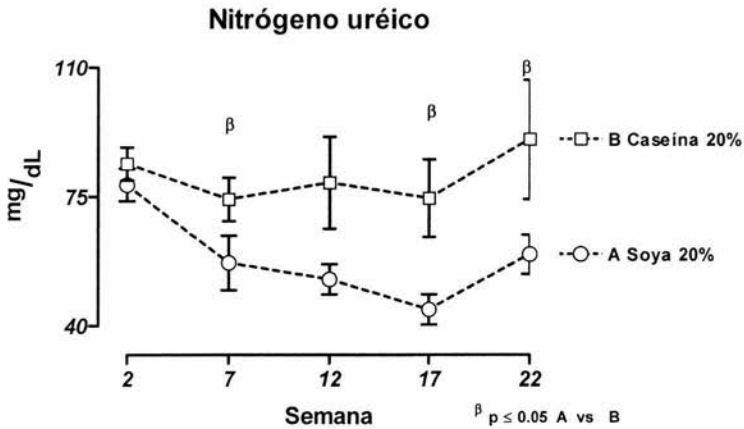
Es posible que la relación $\frac{\text{edema}}{\text{masa muscular}}$ en los grupos influya en la cantidad de creatinina analizada.

Por otro lado, el grupo A tiende a desarrollar niveles más elevados de creatinina que el resto de los grupos.



Gráfica 6. Depuración de creatinina corregida por peso corporal en $\text{mL}/\text{min}/100 \text{ g}$ a cada 5 semanas. Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM), $n=10$.

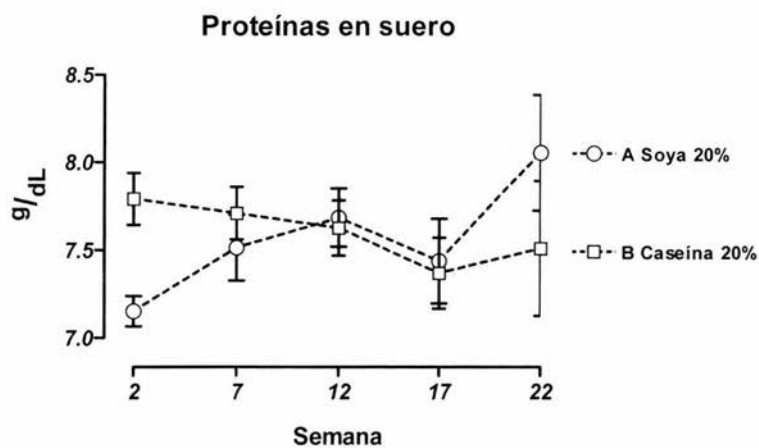
En cuanto a la depuración de creatinina corregida por peso corporal, sólo se presentó una diferencia significativa entre los grupos A y B en la semana 7 (A 0.129 ± 0.012 y B $0.095 \pm 0.007 \text{ mL}/\text{min}/100 \text{ g}$) y en la semana 12 (A 0.193 ± 0.028 y B $0.114 \pm 0.014 \text{ mL}/\text{min}/100 \text{ g}$) $p < 0.05$, en el resto de las semanas no hubieron diferencias significativas.



Gráfica 7. Determinación de nitrógeno ureico en sangre. Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM), $n=5-10$.

Similar al comportamiento de la creatinina durante la primera fase de la IRC, los niveles de nitrógeno ureico muestran una gran elevación que indica el inicio de la fase urémica.

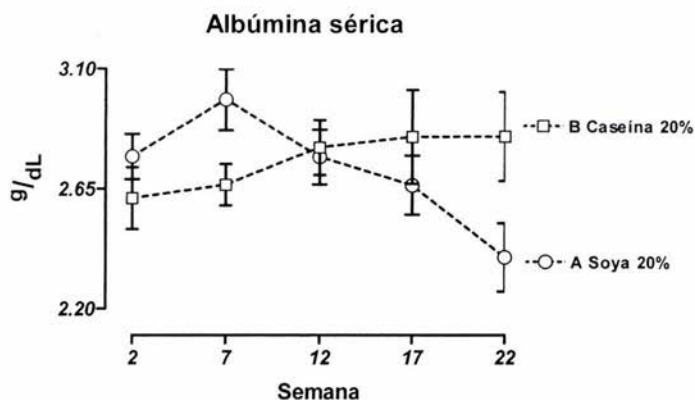
Entre los grupos A y B, se presentaron diferencias significativas en la semana 7 (A 57 ± 7 vs B 74 ± 6 mg/dL), semana 17 (A 44 ± 4 vs B 75 ± 10 mg/dL) y semana 22 (A 59 ± 5 vs B 91 ± 16 mg/dL), todas con $p < 0.05$. De la semana 17 a la semana 22 se presentó un incremento en el BUN de ambos grupos que expresa evolución a la fase terminal de la IRC.



Gráfica 8. Cuantificación de proteínas totales en suero. Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM), $n=10$.

La cuantificación de proteínas totales en suero indica una disminución a la segunda semana del procedimiento quirúrgico (valores < 8 g/dL).

No se presentaron diferencias entre los grupos A y B a lo largo de las 22 semanas del experimento.

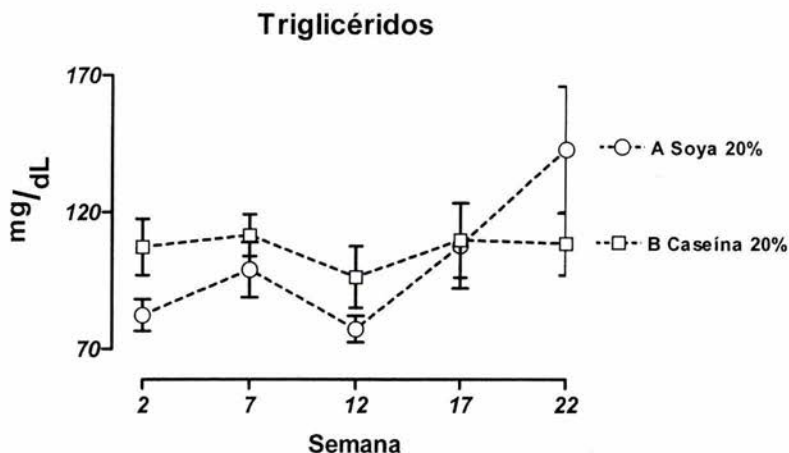


Gráfica 9. Cuantificación de albúmina en suero. Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM), $n=10$.

De manera similar con las proteínas totales, los niveles de albúmina sérica son de menor magnitud al inicio de la IRC.

No se presentó diferencia entre los grupos durante las 22 semanas del estudio.

A pesar de lo anterior, se manifestó una clara tendencia (no significativa) del grupo con dieta vegetal A, a disminuir sus niveles de albúmina sérica a partir de la semana 2 ($A\ 2.8 \pm 0.1\ g/dL$), hasta la semana 22 ($A\ 2.4 \pm 0.1\ g/dL$).

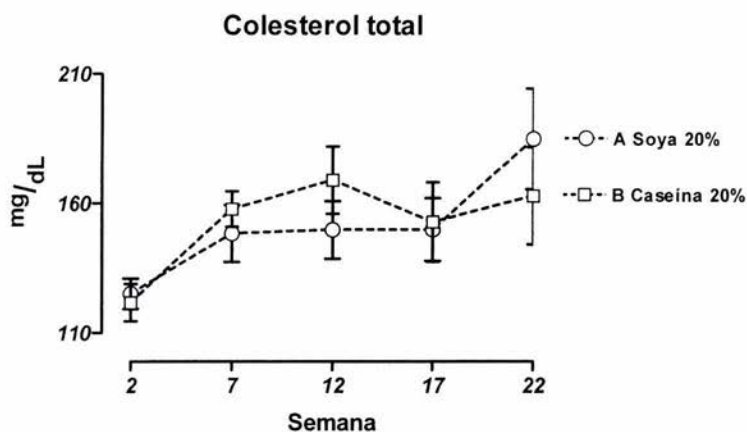


Gráfica 10. Cuantificación de triglicéridos en suero. Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM), $n=10$.

Respecto a los triglicéridos séricos, no se mostraron diferencias significativas entre los grupos desde la semana 2 hasta el final del estudio.

Durante las primeras 7 semanas, el grupo A tendió a mostrar un menor nivel de triglicéridos que el grupo B. Para la semana 12, los 2 grupos muestran niveles similares. El grupo B presentó una menor variación de los resultados, manteniendo éstos entre los 95 y 110 mg/dL a lo largo de las 22 semanas.

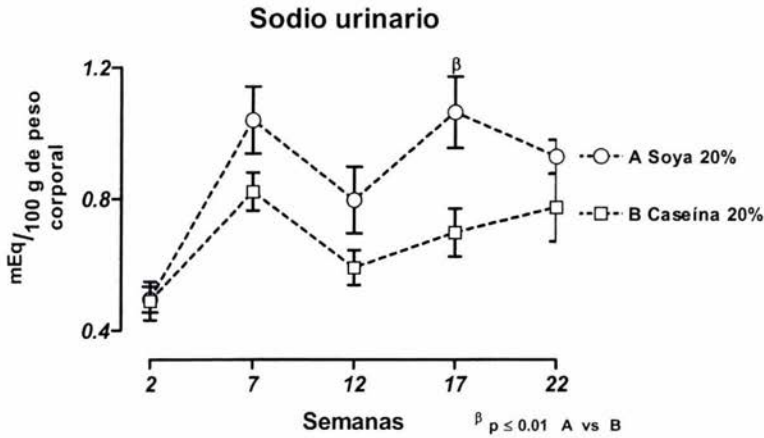
Inesperadamente durante el estudio no se presentó una reducción significativa en el contenido de triglicéridos en el grupo alimentado con dieta de soya (A) respecto al grupo alimentado con dieta de caseína (B). A pesar de la tendencia inicial, el comportamiento fue heterogéneo hacia el final del experimento.



Gráfica 11. Cuantificación de colesterol total en suero. Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM), $n=10$.

Se observa una tendencia del grupo (A), a mantener niveles de colesterol total con menor variación que el grupo (B), durante las primeras 17 semanas del estudio; sin embargo, hacia la semana 22 se observa un incremento del grupo A, que aunque no significativo, indica un posible mayor deterioro de la función renal.

No hubo diferencias entre los grupos A y B durante todo el estudio.

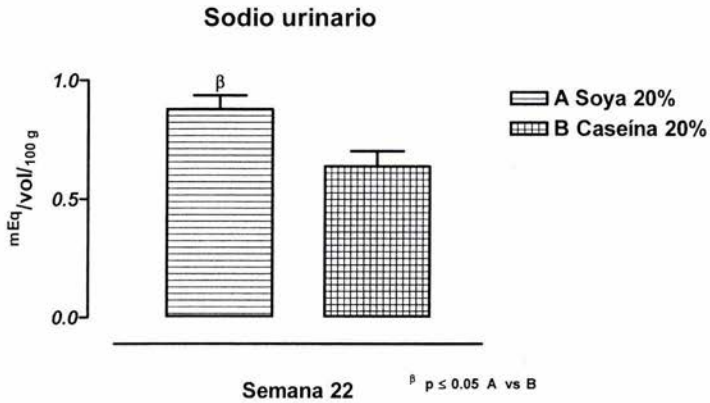


Gráfica 11. Determinación de sodio urinario corregido por peso corporal. Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM), $n=10$.

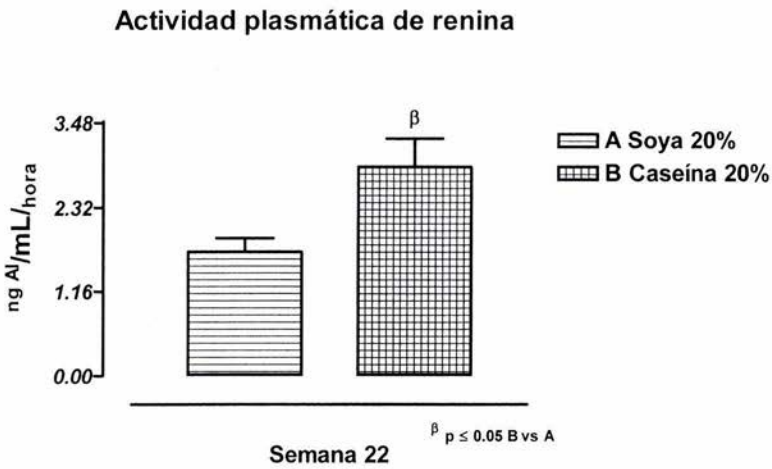
La tasa de excreción de sodio urinario mostró un comportamiento variable, incrementándose en todos los casos a partir de la semana 2 hasta el final del estudio.

Entre los grupos A y B únicamente hubo diferencia estadística en la semana 17 (A 1.06 ± 0.11 vs B 0.70 ± 0.07 mEq/100 g $p < 0.05$).

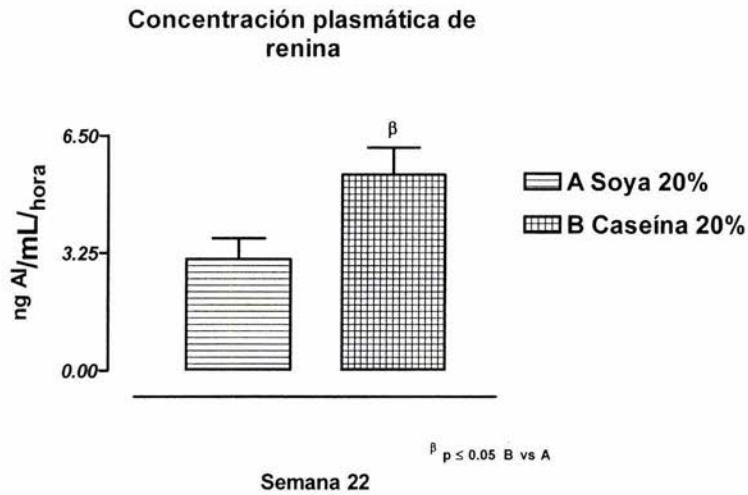
El grupo B presentó la tasa de excreción de sodio urinario más baja a lo largo de todo el estudio.



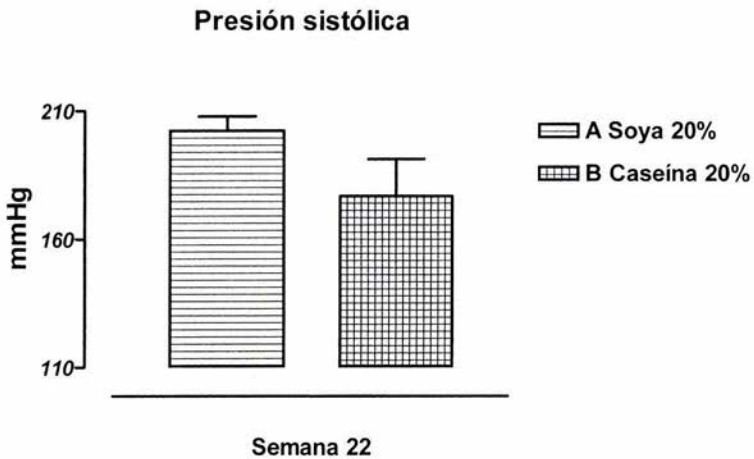
Gráfica 12. Determinación de sodio urinario. Se cuantificó la excreción del sodio urinario específicamente en la semana 22. Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM).



Gráfica 13. Determinación de la actividad plasmática de renina (APR_c). Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM).



Gráfica 14. Determinación de la concentración plasmática de renina (CPR_c). Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM).



Gráfica 15. Determinación de la presión sistólica caudal en la semana 22. Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (SEM).

Tabla de Resultados 1. Determinados a la semana 22 del estudio

Parámetro	Grupo A Soya 20% (n = 10)	Grupo B Caseína 20% (n = 9)	Significancia Estadística
Peso corporal (g)	406.9 ± 12.3	400.5 ± 14.78	NS
Peso del riñón remanente (g)	1.95 ± 0.19	2.06 ± 0.19	NS
Índice PRR / PC	0.0048 ± 0.0004	0.0053 ± 0.0006	NS
Fósforo urinario ($^{mg}/_{vol}$)	21.31 ± 2.15	34.01 ± 3.19 ^a	^a p<0.001
Sodio urinario ($^{mEq}/_{100.g}$)	0.879 ± 0.058 ^b	0.637 ± 0.064	^b p<0.05
APR ($^{ngAl}/_{mL}_{hora}$)	1.72 ± 0.18	2.88 ± 0.38 ^a	^a p<0.05
CPR ($^{ngAl}/_{mL}_{hora}$)	3.08 ± 0.58	5.43 ± 0.74 ^a	^a p<0.05
CPA ($^{ngAl}/_{mL}_{hora}$)	1578.8 ± 216.0	1674.3 ± 93.4	NS
ECA I ($^{mU}/_{mL}$)	63.67 ± 4.37	85.83 ± 5.62 ^a	^a p<0.01
Aldosterona sérica ($^{Pg}/_{mL}$)	71.23 ± 19.32	177.58 ± 44.01 ^a	^a p<0.05
Presión sistólica (mmHg)	202 ± 5	176 ± 14	NS
Estudio morfométrico			
(% Esclerosis glomerular)	24.16 ± 3.62 ^b	12.00 ± 1.26	^b p<0.05
(% Fibrosis intersticial)	9.06 ± 1.27 ^b	4.51 ± 0.69	^b p<0.05

Los resultados se expresan como la media ± e.e. ^a Grupo B vs A, ^b Grupo A vs B
El análisis estadístico se realizó aplicando análisis de varianza de una vía y de prueba de t para datos no pareados.

Abreviaturas: PRR (peso del riñón remanente), PC (peso corporal), APR (actividad plasmática de renina), CPR (concentración plasmática de renina), CPA (concentración plasmática de angiotensinógeno), ECA I (enzima convertidora de angiotensina I).

Se observa que los grupos A y B desarrollan un mayor grado de hipertrofia, la cuál fue más pronunciada en B y concuerda con una mayor excreción de fósforo urinario.



Fotografías 3, 4 y 5. La hipertrofia del riñón remanente se genera desde la semana 4. Las fotografías indican la alteración morfológica, a la semana 22, de un riñón remanente de rata alimentada con dieta de Soya 20%.

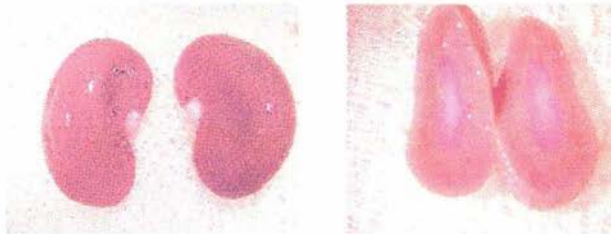
La excreción de sodio urinario a la semana 22, es significativamente de mayor magnitud en los animales del grupo A. El grupo B mostró un incremento significativo de la APR respecto al grupo A (A 1.72 ± 0.18 vs B 2.88 ± 0.38 $^{ngAl}/mL_{hora}$ $p < 0.05$), así como en la CPR (A 3.08 ± 0.58 vs B 5.43 ± 0.74 $^{ngAl}/mL_{hora}$ $p < 0.05$ respectivamente).

El grupo A respecto al B, mostró significativamente una baja actividad de la ECA I (A 63.67 ± 4.37 vs B 85.83 ± 5.62 $^{mU}/mL$ $p < 0.01$), lo cual correlaciona con la APR y CPR del mismo grupo A (ver tabla de resultados a la semana 22).

Por otra parte, el grupo B presenta aumento significativo de la aldosterona sérica respecto al grupo A, lo que nos hace suponer que los animales que pueden desarrollar una mayor hipertensión dependiente del SRAA, sean precisamente aquellos que muestran una correlación positiva en los valores de sus componentes, es decir en el grupo B.

En contraste, al evaluar el grado de hipertensión desarrollado al final del estudio, observamos que el grupo A alimentado con dieta vegetal tendió a mostrar hipertensión de mayor magnitud (202 ± 5 mmHg) que el grupo B alimentado con una dieta animal. En el estudio histológico se mostró que el tejido renal remanente de todos los grupos desarrolló hipertrofia y extensa cicatrización del tejido adyacente a la zona infartada. Al realizar el corte de

tejido para la tinción de Masson y el estudio morfométrico, se observa una mayor hipertrofia de las zonas cortical y medulares del riñón remanente, que en riñones de animales sanos (Fotografías 6 y 7). Las alteraciones en la estructura del tejido renal fueron más acentuadas en los grupos A y B alimentados con dieta al 20%, que en un corte de riñón remanente de rata alimentado con dieta de bioterio, sacrificada a la semana 22 (empleado únicamente para fines comparativos). El riñón remanente de los animales del grupo A presentó una superficie muy irregular con pequeñas protuberancias esféricas y translúcidas distinguibles a simple vista, extensa cicatrización del tejido en la zona infartada, coloración café-pardo muy peculiar en toda la superficie renal y una visible expansión de la corteza y médula renales (Fotografía 7).



Fotografía 6. Riñón de rata sana alimentada con croqueta chow.

6a – Anatomía normal con una superficie renal lisa.

6b – Corte transversal que indica la proporción entre corteza y médula renales



Fotografía 7. Riñón remanente de rata alimentada con dieta de soya 20%.

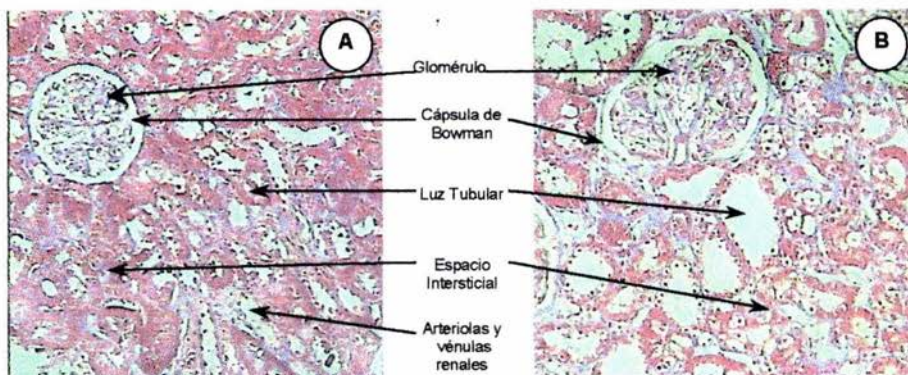
7a – Superficie irregular y extensa cicatrización.

7b – Corte transversal que indica una mayor hipertrofia de la corteza y médula renales.

Resultados de histología.

Tinciones de Masson, fotografías con aumento a 400x

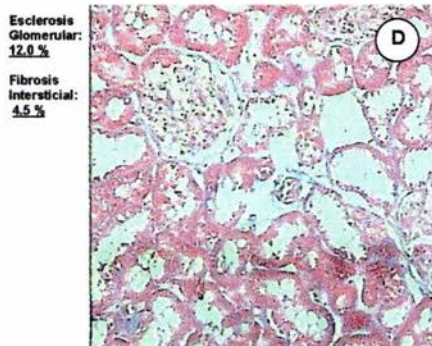
En el estudio histológico (tinción de Masson), se observaron alteraciones estructurales muy importantes en los 4 niveles de la arquitectura renal: a) glomérulos, b) túbulos, c) vasos y d) espacio intersticial (Fotografías A y B).



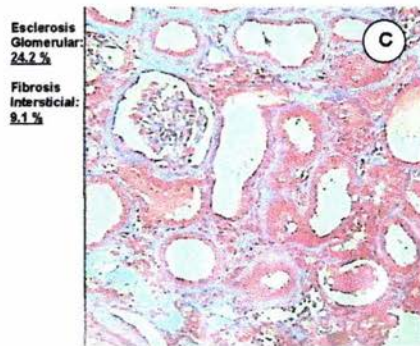
Fotografía A. Se representa la morfología normal de un corte histológico renal de rata sana alimentada con dieta chow.

Fotografía B. Muestra las principales alteraciones estructurales de un corte histológico de riñón remanente de rata alimentada con dieta chow.

A nivel glomerular se presenta hiper celularidad en el basamento podocítico, colapso de la zona glomerular externa con la zona intersticial y la consecuente pérdida del espacio delimitado por la cápsula de Bowman, desarrollo de fibrosis por la infiltración y acumulación de macrófagos que incrementan la acumulación de fibronectinas y colágena, además de una gran expansión mesangial (ver fotografía B). A nivel tubular hay extensa atrofia marcada por un aumento en el calibre de los túbulos renales y depósitos hialinos que cubren toda la luz tubular. A consecuencia de la hiperfiltración de las proteínas excretadas también se observa una pérdida importante de la funcionalidad del basamento celular epitelial de los túbulos. El aumento de la luz tubular y la extensa destrucción del basamento epitelial, indican una pérdida importante de la selectividad de la membrana glomerular y de la capacidad de los túbulos renales para continuar realizando las funciones de ultrafiltración, secreción, reabsorción y excreción, necesarios en la formación de la orina y el mantenimiento de la función renal. En el espacio intersticial, hay grandes extensiones de fibrosis con una muy importante infiltración de macrófagos. Éstos actúan como factores quimiotácticos para citocinas y factores de crecimiento entre otros, y favorecen la acumulación de colágena durante el desarrollo y extensión de fibrosis. Por otro lado se observó hiperplasia de la capa media en el basamento de las células epiteliales de las arteriolas y vénulas renales, además de fibrosis de la capa media.



Fotografía D. Corte de Riñón remanente de rata alimentada con Caseína 20%. Existe menos fibrosis intersticial y glomerular que en Soya 20%. Hay menor acumulación hialina en la luz tubular, pero presenta hiperplasia e incremento de la luz tubular.



Fotografía C. Corte de Riñón remanente de rata alimentada con Soya 20%. Se observa una extensa fibrosis intersticial, colapso de la zona glomerular con la capsula de Bowman. Además de la fibrosis glomerular, hay acumulación de cristales proteicos en toda la luz tubular, hiperplasia e hiperplasia de la capa media del epitelio vascular.

El análisis morfométrico del riñón remanente, indicó una mayor presencia de las alteraciones estructurales (antes mencionadas) en el grupo A, ya que el porcentaje de glomerulos esclerosados y fibrosis intersticial fue mayor de manera significativa con el resto de los grupos, además de una importante expansión de la luz tubular antes mencionada.

VIII Discusión

Desde un punto de vista experimental y similar a como ocurre clínicamente con el paciente nefrológico, los resultados de éste trabajo permiten conocer el curso natural de la insuficiencia renal crónica. Así mismo, se evaluó la influencia de una dieta con un contenido normal de proteína de soya, sobre distintos parámetros bioquímicos de daño renal y aquellos que involucran al SRAA circulante, en la IRC que desarrolla el modelo experimental de ablación renal subtotal en ratas macho. En éste modelo experimental, se evaluó inicialmente la franca pérdida de la función renal (determinada por perfil bioquímico), la progresión del daño renal (a través del análisis histológico y morfométrico) y finalmente el comportamiento del SRAA circulante en la fase urémica terminal.

En la IRC desarrollada por nuestros grupos experimentales, algunos de los marcadores de la función renal, característicos de la evolución de la enfermedad, presentaron magnitudes variables a lo largo de todo el estudio. Ésta situación ya se ha reportado en distintos modelos de nefropatía crónica y en el humano, según el origen del daño renal que condicionó la enfermedad ^(27,28).

De acuerdo con Santos y Cobo ⁽¹⁶⁵⁾, en nuestro estudio también se observó una disminución de la ganancia de peso en los animales con IRC, así como una menor ingesta de alimento que lo reportado para animales sanos ⁽¹⁹⁵⁾, de la misma edad y alimentados con proteína de soya $\frac{1}{2}$ caseína ⁽¹⁴⁷⁾. La disminución de peso e ingesta de alimento, también son comunes en el paciente IRC. La ingesta de alimento no presentó diferencias significativas entre los grupos. La ganancia de peso fue similar en los grupos alimentados con dieta al 20% ⁽⁹⁸⁾.

Similar a lo demostrado por Hostetter y cols ⁽¹⁶⁶⁾, todos nuestros animales desarrollaron poliuria, la cual fue hasta 3 veces más elevada en los grupos A y B que lo reportado para animales sanos.

Progresión del daño renal y función renal

El nivel de proteinuria que se presentó en los 2 grupos, tuvo una relación directamente proporcional con el volumen urinario excretado. Inesperadamente, los animales alimentados con soya al 20% (Grupo A) tendieron a desarrollar proteinuria de mayor magnitud (no significativa) que el grupo alimentado con Caseína 20% (Grupo B). Dicha tendencia se presenta desde la semana 12 hacia el final del estudio.

Evidentemente, éstos resultados contradicen a otros reportes en donde se ha observado que la dieta de soya en algunos modelos experimentales de daño renal agudo y crónico, manifiesta una importante reducción de la excreción urinaria de proteínas ⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾.

Lo anterior nos sugiere la posibilidad, de que el efecto benéfico de la soya sobre la proteinuria en nuestro modelo experimental, tenga una completa dependencia tanto de la concentración de la proteína como de sus componentes isoflavonoides. Creemos que la aparente mayor proteinuria del grupo A se debe a que (adicional a la complejidad de la nefropatía que desarrolla este modelo experimental), la baja biodisponibilidad de los componentes bioactivos de la soya (a la dosis presente en nuestra dieta), no es capaz de disminuir la excreción de proteínas. Sin embargo, dado que en éste grupo hay un deterioro de la estructura renal significativamente mayor (como se discutirá más adelante), la correspondiente mayor proteinuria nos lleva a considerar una posible interacción (directa o indirectamente) entre los metabolitos de la proteína de soya o sus isoflavonas, con aquellos factores promotores de daño renal ya antes mencionados.

Por tanto, desde el punto de vista de la hemodinámica intrarrenal, como nos confirman Praga y cols ⁽¹⁶⁷⁾, el deterioro a la estructura renal, está mediado principalmente por elevación en la filtración glomerular y por una sobrecarga de proteínas plasmáticas. De acuerdo con esto, para el manejo clínico de la IRC, se ha tomado como referente que la manipulación del origen y la cantidad de proteína en la dieta es un factor muy importante que puede retrasar o acelerar la aparición y mantenimiento del daño renal progresivo. A éste respecto, Hostteter y cols ⁽¹⁶⁶⁾ demostraron que una restricción intensa de proteína en la dieta (cuando ésta es de origen animal), tiende a manifestar mejorías importantes sobre el índice de depuración y en la evolución de la nefropatía a la fase terminal, adicionalmente se presenta un menor grado de azotemia progresiva y deterioro de la arquitectura renal, lo que en conjunto ayuda a preservar la función renal de reserva. Cuando la fuente proteica de la dieta es de origen vegetal, se han observado resultados similares que con la restricción proteica, aunque en algunas ocasiones tanto la restricción como la sustitución de la fuente proteica animal por una fuente vegetal, suele ocasionar anemia grave y estado nutricional deficiente en el paciente con IRC, lo que eleva el riesgo de morbi-mortalidad en éste grupo de pacientes ^(104,168).

Esta última aseveración, nos motivó a realizar un pequeño ensayo considerando un tercer grupo alimentado con dieta de soya al 6% (Grupo denominado C, cuyos datos no se muestran), con la finalidad de evaluar si la restricción proteica vegetal condicionaba una menor sobrevida debida a

complicaciones nutricionales en la Nx ^{5/6}. No obstante, en éste grupo se observó un muy importante retraso en el deterioro de la función renal. En resumen, éstos animales presentaron una importante reducción de peso, proteinuria, compuestos azoados, triglicéridos y colesterol, así como una menor hipertrofia del riñón remanente a la semana 22. En consecuencia, la mayor sobrevivencia de este grupo, nos confirma que la restricción proteica retrasa el deterioro de la estructura y función renales y es posible que ésta mejoría se encuentre asociada a modificaciones en los componentes del SRAA circulante.

Por tanto, consideramos que la corrección de la proteinuria del grupo C, está influida principalmente por la restricción proteica de la dieta y el retraso en la progresión del daño renal que se logra con ésta maniobra terapéutica, que por el origen vegetal o contenido de isoflavonas de la proteína presentes en la dieta ⁽¹⁶⁹⁾. Esto es que, con una restricción proteica, se disminuye la reabsorción tubular y la filtración glomerular, produciendo menos inflamación túbulo intersticial y en consecuencia menor desarrollo de proteinuria ^(95,170).

Ahora bien, si ya se ha indicado que la dieta vegetal ó con proteína de soya, tiende a aumentar la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal efectivo en pacientes vegetarianos sanos y animales control ⁽¹⁷¹⁾, hasta el momento se desconocen los mecanismos por los cuales la soya o sus componentes bioactivos en otros modelos de daño renal crónico manifiestan una importante reducción de los niveles de proteinuria (ya sea por disminución en la hiperfiltración glomerular de proteínas plasmáticas o por la modificación de la hemodinámica intrarrenal), así como la concentración plasmática de isoflavonas a la cual se presentan éstos efectos *in vivo*.

Como se comprobó en éste modelo, la elevación de los compuestos azoados en plasma (urea y creatinina), es de menor magnitud con la restricción proteica de la dieta, que lo observado en los grupos alimentados con dieta al 20% de proteína. Así que la gran elevación de hasta casi 300% de los niveles de creatinina sérica de todos los grupos (por encima del valor reportado para ratas sanas ⁽¹⁹⁵⁾) a la segunda semana de la cirugía, indica la evolución de una fase aguda de insuficiencia renal en el modelo ⁽⁴⁰⁾. Luego entonces, la disminución a la semana 7 en el nivel de creatinina, muestra un fenómeno compensatorio para el mantenimiento de la función renal, producido principalmente por una hipertrofia en el tejido renal a consecuencia del hipermetabolismo en las nefronas remanentes ^(41,44,47). Si bien es cierto que durante la fase inicial de la enfermedad, ésta hipertrofia mantiene transitoriamente la GFR y estabiliza algunos marcadores bioquímicos del daño renal, durante las fases tardías de la IRC dicha adaptación estructural promueve un mayor daño que conduce irreversiblemente a la pérdida total de la función

renal ^(42,43,45). Finco y Cooper mostraron que la soya incrementa la GFR en perros con ablación renal ⁽¹⁷¹⁾, no obstante en nuestro grupo A la proteína no parece promover un incremento de la función renal sino por el contrario. Esto es que la mejoría transitoria de la función a la semana 12 parece ser el reflejo de la compensación por hipertrofia renal (máxima entre las 8 y 10 semanas de estudio), y ya que en la semana 16 comienza un rápido descenso de la función renal hacia la semana 22, lo anterior puede indicar una influencia de los componentes de la proteína para inducir hipertrofia renal más rápidamente que la caseína, lo que en consecuencia incrementa el deterioro de la estructura y función renales hacia el final del experimento.

A pesar que el grupo A presentó menor concentración de urea que el grupo B durante todo el estudio, la naturaleza o el origen de la proteína vegetal no indica que necesariamente sea el principal factor que influye sobre ésta disminución, ya que como se ha mencionado, la mejoría de la función renal de éste grupo puede estar beneficiada por el grado de hipertrofia desarrollado en las semanas intermedias. Ésto nos confirma que el metabolismo de los compuestos azoados en la IRC está mediado por una amplia variedad de mecanismos a nivel intrarenal (tubular y glomerular), y que regulan de forma distinta la excreción de urea y creatinina ^(4,6). Por tanto, al no presentarse una relación complementaria entre los niveles de azoados (urea y creatinina) y la función renal entre los grupos A y B a lo largo del estudio, creemos que la alteración de los niveles del nitrógeno ureico, está influida por la especialización de los mecanismos renales para su excreción y reabsorción, y por supuesto distintos a aquellos involucrados en la secreción de creatinina ^(172,173), que por el origen y la cantidad de la proteína de la dieta.

Por otra parte, en la cuantificación de proteínas totales hubo una disminución importante en los niveles séricos de los grupos experimentales ⁽¹⁴⁷⁾, lo cual correlaciona con la presencia de proteinuria durante todo el estudio.

A su vez, los grupos con dieta de soya (A: soya 20% y C: soya 6%) mostraron una tendencia a disminuir los niveles séricos de albúmina a partir de la semana 7 hasta el final del estudio. Ésta observación ya la han descrito distintos investigadores, quienes han evaluado el impacto de la dieta con proteína de origen vegetal, en el estado nutricional del paciente renal crónico⁽¹⁶⁹⁾. En otros estudios, se ha reportado una baja biodisponibilidad de aminoácidos esenciales debida a la ingesta de proteína de origen vegetal y la influencia negativa de ésta situación sobre la función hepática normal y en condiciones patológicas ^(119,121,126). En el contexto de la IRC, se cree que ésta baja biodisponibilidad puede afectar disminuyendo la tasa de síntesis de albúmina. Luego entonces, cuando a ésta situación se le asocian algunos factores hemodinámicos, se suele

incrementar el riesgo de mortalidad en el paciente ^(57,105,174) de forma secundaria al establecimiento y desarrollo de la IRC a la fase terminal. A éste respecto, en relación con la posibilidad de suplementar la dieta de soya, se ha observado que la adición de los aminoácidos en los cuales ésta proteína se encuentra deficiente, altera de manera notable la capacidad hipolipemiente así como otros efectos benéficos que se le han reportado. Tomobe y cols encontraron que con la suplementación de genisteína purificada (isoflavona mayoritaria de la proteína de soya) a una dieta de caseína, no se lograba reproducir el efecto benéfico reportado sobre la función renal, proteinuria y disminución en el tamaño y el contenido de agua de los quistes en ratones con riñón poliquistico, que en cambio sí se observan cuando la proteína se administra con todos sus componentes isoflavonoides y en la proporción en la que los contiene de manera natural ⁽¹⁴⁴⁾.

Perfil lipídico

Las alteraciones lipídicas en la IRC, se presentan desde las fases inicial, de mayor deterioro de la función renal y hasta la fase terminal. Generalmente se existe una correlación de dichos desajustes, con la severidad del daño y a medida que avanza la pérdida de la función renal ⁽¹⁷⁵⁾. Se ha coincidido en que ésta alteración lipémica condiciona una elevación de la tasa de morbimortalidad del paciente IRC en asociación con algunas enfermedades cardiovasculares ⁽⁵⁶⁾ y que la proteína vegetal o de soya ayuda a disminuir dicho riesgo de mortalidad ⁽¹³²⁻¹³⁴⁾.

En nuestro experimento, se observó que la dieta con proteína de soya (20%), a pesar de no haber sido suplementada con metionina ⁽¹⁷⁶⁾, no mostró la característica hipolipemiente descrita en otros modelos experimentales ^(124,149,177). Podemos notar que el nivel de alteración en el perfil lipídico observado en éste modelo, no es de la misma magnitud que el reportado por la nefrosis experimental inducida con Aminonucleósido de Puromicina (ANP), sino que de un nivel bastante menor. En éste sentido, la soya ha mostrado una importante actividad hipolipemiente en la fase crítica del sx. nefrótico crónico experimental e incluso en la nefropatía diabética experimental (datos de ratas Zucker aún no publicados), logrando reducir hasta en un 40% los niveles circulantes de triglicéridos y colesterol ⁽¹⁴⁷⁾. A la fecha, se desconocen los mecanismos por lo que esta disminución lipídica se lleva a cabo. Por una parte, se piensa que a nivel hepático y en los adipocitos, ciertos componentes isoflavonoides de la proteína de soya, modulan algunos genes que codifican para la síntesis de proteínas implicadas en la regulación del metabolismo de triglicéridos y colesterol, conocidos como genes codificantes para proteínas SRBP-1 y SRBP-2 ^(147,178). Hasta el momento, no se ha reportado si el efecto hipolipemiente de la soya se muestra en aquellas patologías donde las alteraciones en el metabolismo de los lípidos sean más sutiles o de

menor magnitud. Así mismo, en algunas enfermedades que cursan con importantes alteraciones de la función renal y en particular de la IRC, hay poca documentación que refiere el impacto de la soya sobre las diferentes fracciones lipídicas, o sobre la cantidad producida de apolipoproteínas modificadas estructuralmente.

Lo anterior nos hace suponer que a nivel plasmático (con el avance de la cronicidad de la nefropatía en éste y otros modelos experimentales ⁽¹⁹⁴⁾), se activa un umbral específico que responde a elevados niveles de lípidos y que a partir del cual se presenta el efecto hipolipemiante de la soya. En algunos modelos de nefropatía que desarrollan a cronicidad ⁽¹⁴⁷⁾, los niveles plasmáticos del perfil lipídico se presentan de una mayor magnitud (aprox. de 2.5 - 4 veces por encima de los valores reportados para ratas normales con dieta estándar de caseína y/o soya) que los desarrollados por éste modelo experimental de IRC del humano. En éste modelo, el nivel de lípidos plasmáticos es menor (e incluso se consideran dentro de los niveles reportados como normales para animales sanos), y adicionalmente que presentan alteraciones en su composición - no analizadas en éste experimento- ⁽⁶³⁾. En los modelos de nefropatía mencionados, la ingesta de soya sí aporta una evidente reducción en la alteración tanto de los niveles de lípidos plasmáticos, como de sus distintas fracciones, llegando hasta 1½ veces por encima de valores reportados como normales. Sin embargo, a la fecha no se ha documentado si una vez que se ha recuperado la función renal por encima de un 70% de la capacidad total del riñón, la proteína de soya aún mantiene su característica hipolipemiante o si es capaz de corregir las alteraciones lipídicas hasta llevarlas a niveles normales a largo plazo o posterior a la total remisión de la nefropatía.

Por tanto, creemos que la ausencia del efecto hipolipémico de la proteína de soya en éste experimento, depende por una parte, de una mayor alteración en el perfil lipídico a nivel plasmático y detectable por un umbral específico, así como por la composición de la proteína. Y es que, de acuerdo con Moundras et al ⁽¹⁷⁹⁾, la deficiencia de metionina y aminoácidos sulfurados de la soya puede inducir hipercolesterolemia, y en consecuencia una mayor susceptibilidad a la peroxidación de las fracciones LDL. Tal puede ser el caso de nuestro grupo A, que en las últimas 10 semanas manifestó una tendencia a elevar el nivel de lípidos plasmáticos. En consecuencia, no siempre la proteína de soya es satisfactoriamente hipolipemiante y en cambio sí puede presentar cierta actividad aterogénica ⁽¹⁸⁰⁾.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona circulante y presión sistólica

En nuestra evaluación de la influencia de la proteína de origen vegetal sobre los niveles plasmáticos del SRAA en éste modelo, es necesario mencionar que los animales no estuvieron sujetos a una alimentación de forma pareada, sino que se les proporcionó *ad libitum* una dieta balanceada que cubre los requerimientos nutrimentales para animales en desarrollo y mantenimiento, y cuya característica isocalórica e idéntico contenido normal de sodio en la base dietética, nos permite que las únicas variaciones en la ingesta fuesen la fuente y la concentración de la proteína.

De manera que en éste experimento, el grupo A presentó disminuciones significativas en algunos componentes plasmáticos del SRAA (como APR, CPR, ECA I y Aldosterona). Numéricamente, éstos valores caen por debajo de los niveles reportados para éste modelo ⁽¹⁰¹⁾, sin embargo, sorpresivamente la hipertensión arterial desarrollada en el grupo A es mayor que en el B. Ahora bien, esto nos llevó a comparar nuevamente los grupos A y B (alimentados con dieta normoproteica) respecto al grupo C (ya antes mencionado y alimentado con dieta restringida en proteína vegetal) para comprobar, si ésta disminución plasmática del SRAA, esta asociada con el origen vegetal de la proteína. Contrastantemente, observamos que en el grupo restringido existe una significativa elevación de APR, CPR y Aldosterona respecto al grupo A. Y a pesar de que no hubo diferencias para la CPA, ECA I y excreción de sodio, es claro que la mayor actividad circulante del SRAA en el grupo C, es producto de una severa depleción de volumen. Esto se debe a que, durante la evolución de la IRC del modelo, la fuerte restricción proteica condiciona una menor ingesta de alimento y agua, lo que en consecuencia disminuye notablemente el volumen plasmático efectivo y altera de manera sustancial la actividad hemodinámica de la rata ^(93,100), independientemente que desde el punto de vista bioquímico y estructural, éste grupo haya presentado mejorías importantes por la restricción ^(166,169,170).

Como se ha mencionado, el SRAA está ampliamente involucrado en el control de presión sanguínea, en la hemodinámica intrarrenal y en la función del transporte tubular ^(79,181). Sin embargo, como ocurre con nuestro grupo A, se sabe que en patologías renales en franca evolución a cronicidad o fase terminal, los niveles de los componentes del sistema en la circulación no presentan necesariamente elevaciones importantes respecto a los valores considerados como normales ⁽¹⁸²⁾. A pesar de ello, se ha observado que los componentes del sistema a nivel intrarrenal se encuentran persistentemente alterados, lo que ratifica la regulación independiente de las partes circulante e intrarrenal del SRAA ^(76,115). Éstos hallazgos en su conjunto, aportan una

mejor predicción acerca de la pérdida de la función renal y la adecuación de la terapia a seguir en el paciente, en quienes la tasa de mortalidad está influida notablemente por una serie de complicaciones cardiovasculares ó hipertensión severa, ambos secundarios al establecimiento de la IRC ^(57,60). Es precisamente debido a la amplia relación que tiene el SRAA con éste punto clínico, en que se coincide que la elevación de la presión arterial en la IRC correlaciona con la pérdida de la función renal ^(93,192).

Para tratar de dar explicación al mayor deterioro de la función renal en el grupo A, tenemos que, contrariamente a la serie de hallazgos encontrados por Williams y Walls en hembras IRC y alimentadas con soya ^(151,152), nuestro grupo A presentó de forma generalizada una mayor progresión del daño renal marcada por un evidente descenso de la función renal. Lo anterior se puede corroborar con la presencia de una mayor proteinuria, que aunque no significativa, correlaciona ampliamente con el daño estructural del riñón remanente (ver el nivel de alteración morfométrica en la tabla de resultados). La franca pérdida de la función renal, supone un dramático descenso de la depuración de creatinina (y consecuentemente una fuerte elevación de creatinina plasmática) que se observa principalmente a partir de la semana 12 del estudio. En contraste a lo reportado por Nevala et al en otro modelo de hipertensión espontánea ⁽¹⁸³⁾, y los hallazgos de Wu y Ding quienes observaron un efecto fisiológico hipotensivo proveniente de algunos componentes de la soya sobre la ECA-I ⁽¹⁸⁴⁾, la hipertensión arterial característica de nuestro modelo, se presentó de una mayor magnitud en el grupo A que en el resto de los grupos. Y ya que en A se observa una disminución significativa en todos los componentes del SRAA circulante, aún y cuando la excreción de sodio fue mayor, entonces es justificado suponer que el grado de hipertensión desarrollado por éste grupo, también es plenamente dependiente de una sobrecarga de volumen y no necesariamente por una estimulación directa a los componentes plasmáticos del SRAA.

A la fecha, aún son poco explicables los mecanismos por los cuales la proteína de la dieta estimula a los componentes del SRAA. Por una parte, en animales normales, modelos experimentales de enfermedad renal, voluntarios sanos y pacientes con diferentes enfermedades glomerulares, la proteína de la dieta estimula una elevada síntesis de prostaglandinas y éstas por su parte tienen una gran influencia en la producción y liberación de renina ⁽¹⁸⁵⁻¹⁸⁷⁾. Un segundo posible mecanismo, se da a través de algunos efectos provenientes de la ingesta de proteína sobre la mácula densa. Y es que en ratas alimentadas con una dieta alta en proteína, hay un incremento la reabsorción de sodio en el segmento ascendente del asa de Henle, esta reabsorción disminuye la liberación distal de sodio a la mácula densa y en consecuencia puede esperarse una mayor liberación de renina

^(188,189). De ésta forma ambos mecanismos provenientes de los cambios en la ingesta de la proteína podrían estar regulando la actividad del sistema a nivel circulante e intrarrenal.

Así también, se conoce que la proteína de la dieta altera sustancialmente a diferentes sustancias vasoactivas. De hecho, en el modelo de riñón remanente una dieta alta en proteína incrementa la liberación de prostaglandinas ^(186,187) y éstas como ya se mencionó, aumentan la secreción de renina, incrementándose con ello la excreción urinaria de prostanoides. Por ello, aún y cuando no se determinó en éste experimento, es posible que la soya en el grupo A intervenga en el metabolismo de dichos compuestos vasoactivos.

Como ya se señaló, a pesar de reportes que indican actividad plasmática de renina normal ó incluso suprimida dentro de la IRC ⁽¹⁸²⁾, hay evidencia que sugiere especialmente que la expresión intrarrenal del sistema aporta severos aspectos críticos en la evolución de la enfermedad ⁽¹¹⁵⁾. Así mismo, en éste modelo se considera que la cicatrización renal puede ser el principal estímulo para la síntesis y liberación de renina en el riñón enfermo ^(81,110), y por tanto, la hipertensión renal y sistémica depende en gran parte de acciones locales y sistémicas del SRAA ⁽¹⁸¹⁾. Así, la ausencia de cambios en la actividad plasmática del SRAA en la IRC sugiere que el nivel de distribución renal de sus componentes pueda ser el responsable del mantenimiento y evolución del daño local y sistémico ⁽⁹³⁾. No obstante que el SRAA juega un papel muy importante en la regulación de la microcirculación renal y a nivel sistémico (o ambos), dicho sistema controla las acciones tónicas y hemodinámicas en el modelo de riñón remanente. De acuerdo con esto, la relación patofisiológica entre la naturaleza y/o la concentración de la proteína de la dieta y el daño renal, puede residir en una estimulación a los componentes del SRAA principalmente a nivel intrarrenal ^(93,109).

De manera que, por nuestros resultados del grupo A (soya 20%), en donde también la tasa de mortalidad fue considerablemente más elevada respecto al resto de los grupos, creemos no es pertinente descartar totalmente la ausencia de algunos efectos de los componentes de la proteína, sobre algunos elementos del SRAA. Creemos que esto se debe a que, por una parte el daño a la estructura renal de éste grupo es significativamente mayor, y éste a su vez completamente dependiente de acciones locales y no hemodinámicas del sistema, es decir de Ang II ^(111,191), que se manifiesta desde las fases iniciales de la hipertrofia renal. Aunque por otro lado, en éste grupo es evidente que a nivel sistémico no hubo la presencia de los efectos benéficos de la soya sobre la reducción de los niveles del perfil lipídico, o sobre la prevención de la proteinuria. En éste sentido, y como ya se mencionó: si la deficiencia de metionina de la proteína induce hipercolesterolemia, es posible que una lipoperoxidación incompleta de las fracciones LDL y la generación de radicales

lipídicos, sea la explicación de la persistente proteinuria y el mayor daño estructural, como consecuencia una mayor actividad aterogénica en éste grupo ⁽¹⁷⁹⁾.

Por otra parte, la significativa elevación de la presión sistólica en el grupo A (dependiente de una sobrecarga de volumen y de un mayor daño estructural), nos permite especular en una posible influencia de la proteína de soya sobre los componentes del SRAA, al menos a nivel intrarrenal. De tal suerte que la proteína de soya a pesar de no mostrar una acción directa sobre los componentes plasmáticos, creemos que sí podría estimular la síntesis y actividad de algunos componentes a nivel intrarrenal. Por ello, consecuentemente los marcadores de la enfermedad analizados en circulación, no muestran los beneficios de la ingesta de la proteína, ya que éstos pueden ser una manifestación secundaria al daño renal mediado por acciones dependientes de Ang II, la cual como una citosina de crecimiento tiene un papel muy activo en la patología renal y marcados efectos sobre la hemodinámica intrarrenal que afectan el crecimiento tisular como lo muestra el grado de hipertrofia ⁽¹¹²⁾. Por tanto, en éste grupo no podemos descartar (aún y cuando no se haya determinado), la posibilidad de que la soya esté modificando ciertas acciones no hemodinámicas que estimulen con el avance de la enfermedad, la actividad de distintos factores promotores de daño renal, tales como la activación de distintos factores de crecimiento y proliferación celular, ó incluso sobre la síntesis y liberación de prostaglandinas ^(190,191).

Por último, como se ha demostrado que una dieta alta en proteína animal es perjudicial para el funcionamiento renal, también se ha llegado a afirmar que una dieta con un adecuado contenido de soya, puede tener un papel importante en el tratamiento y prevención de algunas enfermedades renales. Evidentemente, éstas sugerencias es necesario analizarlas con reserva, ya que es muy posible que el efecto benéfico de su ingesta se dé principalmente a través de la reducción en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, sobre aquéllas nefropatías agudas o de carácter reversible en las que evidentemente la alteración del metabolismo lipídico juega un papel preponderante en la progresión del daño renal y la evolución de la enfermedad. Desgraciadamente, a la fecha no se ha documentado si existe actividad de esta proteína sobre otros efectores importantes de daño renal en diversas nefropatías, como lo pueden ser los componentes local y sistémico del SRAA, la síntesis y expresión de la sintasa de óxido nítrico - principalmente en padecimientos que desarrollan por su grado de severidad a cronicidad y rápidamente a la fase terminal-, o inclusive en aquellos donde la evolución del daño no dependa necesariamente de una persistente alteración en el metabolismo hepático de los lípidos y en los cuales la soya no tenga un campo de acción específico para aportar algún efecto benéfico.

IX Conclusiones

Las alteraciones bioquímicas y morfológicas propias de la IRC, se presentaron en el modelo experimental de ablación renal subtotal (Nx ⁵/₆) en nuestros 2 grupos estudiados.

La dieta con proteína de soya no mostró los efectos benéficos esperados sobre la progresión del daño renal; sino por el contrario: se observó que una dieta normoproteica de soya tiende a elevar el nivel de proteinuria, el grado de hipertensión, así como mediar un daño estructural significativamente mayor en comparación con la dieta normoproteica de caseína.

La soya no modificó el perfil hipercolesterolémico de los animales con ablación renal y en general no impactó positivamente sobre la función renal.

No encontramos cambios significativos en los componentes del SRAA circulante cuando los animales fueron alimentados con soya, sin embargo no podemos afirmar la total ausencia de efectos de la proteína de soya sobre los componentes del SRAA, ya que la presencia de una mayor alteración estructural y de la función renales, parecen indicar que éstos componentes al menos a nivel intrarrenal, podrían estar influenciados por la naturaleza vegetal o por los componentes de la soya.

X Perspectivas

En la literatura hay una amplia variedad de estudios clínicos y experimentales que involucran a la proteína de la dieta sobre el SRAA, en el curso natural de distintas nefropatías. No obstante, en cuanto al uso de proteína vegetal, el campo de la nefrología se ha enfocado a evaluar la capacidad de ésta para retrasar la tasa de progresión a la IRC, únicamente desde el punto de vista bioquímico y clínico en el paciente nefrológico que evoluciona a IRC terminal. Por esta razón, los resultados de éste trabajo, habren la posibilidad de evaluar, desde el punto de vista del sistema hormonal, el posible efecto de la proteína de soya sobre los niveles de los componentes del SRAA circulante, tisular y urinario, así como la síntesis y expresión de los RNA mensajeros a nivel tisular y el grado de hipertensión en la evolución de distintas nefropatías experimentales (por ejemplo, durante la fase crítica de la nefrosis experimental inducida por ANP -aguda o crónica, o en la Nefropatía diabética experimental).

Así mismo, dentro de la IRC clínica y experimental -particularmente en éste modelo-, hay estudios que indican que la restricción proteica y la ingesta de proteína vegetal, aportan efectos favorables en la preservación de la función renal y en la progresión del daño renal. Pero hasta el momento, no se ha documentado si ésta proteína vegetal (y en especial los componentes isoflavonoides), tienen influencia sobre algunos elementos que constituyen al SRAA ó sobre los mecanismos involucrados en la homeostasis del sodio, y discernir en consecuencia, si los efectos favorables de su ingesta, tienen asociación con posibles modificaciones a distintos niveles en éste sistema.

También, nuestros resultados habren la posibilidad de investigar si el papel benéfico de la proteína de soya, en la mejoría de algunas nefropatías, está mediado exclusivamente por la normalización en las alteraciones del perfil lipídico y la evolución del daño a la estructura renal; ó si se presentan conjuntamente otros efectos benéficos ya reportados hasta el momento, como la prevención de la oxidación lipídica, capacidad antiproliferativa o de mejoría histológica, así como el papel de las cintazas de óxido nítrico en algunas de sus isoformas.

Finalmente, es importante conocer si es que ciertos componentes de la soya están modificando algunos componentes intrarrenales del sistema, y que con el avance de la enfermedad esta función pueda ser determinante en la pérdida rápida y progresiva de la función renal en el modelo de ablación renal, como es el caso de éste experimento. Esto sin duda, nos permitirá conocer si la falta de interacción de la proteína con el sistema, se deba a una baja biodisponibilidad de los componentes bioactivos de la soya, y que consecuentemente, la ausencia del beneficio de su ingesta se deba a un fenómeno dosis-dependiente.

XI Bibliografía

1. Hernández MF. **Anatomía y embriología del riñón**, en *Nefrología Clínica y Trastornos del agua y los electrolitos* Peña, J. C y cols. 4° Edición, Méndez Editores 1998, Cap 1:1-10.
2. Briggs JP, Kris W, Schnermann JB. **Overview of renal function and Structure**, in Section I Structure and Function of the Kidney and their Clinical Assessment in Primer on Kidney Diseases of National Kidney Foundation, Edited by Arthur Greenberg of Academic Press, 3rd Edition 2001:3-19.
3. Guyton AC, Hall JE. **Tratado de Fisiología Humana**. Ed. Interamericana, McGraw-Hill 9° edición 1995, Cap. 7 y 8: 343-382.
4. Franco GM, Herrera-Acosta J, **Función renal normal y anormal** en Nefrología y Urología. Tratado de Medicina Interna, Editorial Prensa Médica Mexicana 1994, Cap. 436: 1553-1560.
5. Tisher CC, Madsen KM. **Anatomy of the kidney**. In *The Kidney* Brenner & Rector Fourth edition, volume I 1991. WB Saunders Company USA, Cap I: 3-21.
6. Franco GM. **Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y mecanismos de autorregulación renal**, en *Nefrología Clínica y Trastornos del agua y los electrolitos* Peña JC y cols. 4° Edición Méndez Editores 1998, Cap 2: 13-17.
7. Verbalis JG, **Hyponatremia and hypoosmolar disorders**, in Section 2 Acid-Base, Fluid, and Electrolyte Disorders in Primer on Kidney Diseases of National Kidney Foundation, edited by Arthur Greenberg of Academic Press, 3rd Edition 2001:3-19.
8. Trivedi HS, Pang MM, Campbell A, Saab P. **Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patients' perspectives**. Am J Kidney Dis 2002, 39: 721-729.
9. Roderick P, **Epidemiology of end-stage renal disease**. Clin Med 2002, 2: 200-204.
10. Kirpal S, Chung Jha, Vivekanand Jha. **Differences in the care of ESRD patients worldwide: required resources and future outlook**. Kidney Int 1995, 48 (Suppl 50): s7-s13.
11. Cueto-Manzano A. **Peritoneal dialysis in México**. Kidney Int 2003, 63 (Suppl 83): s90-s92.
12. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática: <http://www.inegi.gob.mx>.
13. Amato JD, Paniagua JR, **Prevalencia de la insuficiencia renal crónica en la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social**, en *Las Múltiples Facetas de la Investigación en Salud: Proyectos Estratégicos del Instituto Mexicano del Seguro Social*,

- editado por García M.C, Reyes H, Viniegra L, México D.F, Editorial Sestante SA de CV, 2000:153-170.
14. Hernandez-Llamas G, Espinoza-Vazquez B, Exaire-Murad E, Bordes-Aznar J, et al. **Chronic end-stage kidney failure in México.** Gac Med Mex 1995, 131: 459-463.
 15. Brien H, García H, García G. **Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en Jalisco.** Boletín Colegio Jalisciense de Nefrología 2001, 5:6-8.
 16. Cueto-Manzano A, Quintana-Piña E, Correa-Rotter R. **Long-term CAPD survival and analysis of mortality risk factors: 12-years experience of a single center.** Perit Dial Int 2001, 21: 148-153.
 17. Lerman IG, Villa AR, Martinez CL, Cervantes TL, et al. **The prevalence of diabetes and associated coronary risk factors in urban, and rural older mexican populations.** J Am Geriatr Soc 1998, 46:1387-1395.
 18. Bastida E, Cuellar I, Villas P: **Prevalence of diabetes mellitus and related conditions in a south Texas Mexican American sample.** J Community Health Nurs 2001, 18: 17-84.
 19. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. **Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States.** J Am Soc Nephrol 2002, 13: 745-753.
 20. Chanard J. **Chronic renal failure and hypertension in community cardiology practice.** Presse Med 2001, 30: 1288-1294.
 21. Hsu CY. **Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency.** Curr Opin Nephrol Hypertens 2002, 11: 337-341.
 22. Hsu CY, Bates DW, Kuperman GJ, Curhan GC. **Relationship between hematocrit and renal function in men and women.** Kidney Int 2001, 59: 725-731.
 23. Port FK. **End stage renal disease magnitude of the problem, prognosis of future trends and possible solutions.** Kidney Int 1995, 48 (Suppl 50): s3-s6.
 24. Polaschegg HD, Levin NW, **Challenges for chronic dialysis in the new millennium.** Semin in Nephrol 2000, 20: 60-70.
 25. Lindberg J, Churchill DN, Fishbane S. **Research directions: new critical frontiers.** Am J Kidney Dis 2000, 36 (6 suppl 3): s52-s61.
 26. Kenley RS. **Will daily home hemodialysis be an important future therapy for end-stage renal disease?** Semin Dial 1995, 8: 261-263.

27. Harrison TR, Resnick WR, Wintrobe MM, Lazarus JM, Brenner BM. **Renal chronic failure and uremia in renal diseases**. Textbook of Internal Medicine, cap 17 vol. 2, 1513-1525. International Edition 1998, Ed. McGraw Hill.
28. Peña JC. **Insuficiencia renal crónica: alteraciones multisistémicas**, en Nefrología y Urología. Tratado de Medicina Interna, Editorial Prensa Médica Mexicana 1994, Caps. 441,442: 1584-1593.
29. Pisoni R, Remuzzi G. **Pathophysiology and management of progressive chronic renal failure**, in Section 10 Chronic Renal Failure and its Therapy. Primer on Kidney Diseases of National Kidney Foundation, Edited by Arthur Greenberg of Academic Press, 3rd Edition 2001: pp 385-395.
30. Peña JC, **Insuficiencia renal crónica**, en *Nefrología Clínica y Trastornos del agua y los electrolitos* Peña JC y cols. 4^o Edición, Méndez Editores 1998, Capítulo 29:411-418.
31. Anderson S, García DL, Brenner BM. **Renal and systemic manifestations of glomerular disease**. In Pathophysiology of renal disease, *The Kidney* Brenner B, Rector F, Fourth edition USA 1991, vol II section 4 cap 38: 1831-1849.
32. Ram CV, Vergne-Marini P. **Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in the prevention of progression of renal disease**. *Curr Hypertens Rep* 1999, 1: 431-435.
33. Neuringer JR, Levey AS. **Strategies to slow the progression of renal disease**. *Semin Nephrol* 1994, 14: 261-273.
34. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Hostetter TH. **Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review**. *Semin Nephrol* 1997, 17: 431-440.
35. El Nahas AM. **Masugi nephritis: a model for all seasons**. in Gretz N, Strauch M (eds): *Experimental and genetic rat models of chronic renal failure*. Suiza Karger 1993:49-67.
36. Kempe HP, Engelmann K, Gretz N, Hasslacher C. **Models of diabetes for studying diabetic nephropathy**. in Gretz N, Strauch M (eds): *Experimental and genetic rat models of chronic renal failure*. Suiza Karger 1993:148-155.
37. Gretz N, Haisch S, Baur S, Bauss F, et al. **Models of polycystic kidney disease in the rat**. in Gretz N, Strauch M (eds): *Experimental and genetic rat models of chronic renal failure*. Suiza Karger 1993:115-123.

38. vaan Goor H, Diamond JR, Ground J. **Renal disease induced in rats by puromycin aminonucleoside**: in Gretz N, Strauch M (eds): Experimental and genetic rat models of chronic renal failure. Suiza Karger 1993:68-81.
39. Gretz N, Waldherr R, Strauch M. **The remnant kidney model**; in Gretz N, Strauch M (eds): Experimental and genetic rat models of chronic renal failure. Suiza Karger 1993:1-28.
40. Harris DC, Chan L, Schrier RW. **Remnant kidney hypermetabolism and progression of chronic renal failure**. Am J Physiol 1988, 254: F267-F276.
41. Klahr S, Schwab SJ, Stokes TJ. **Metabolic adaptations of the nephron in renal disease**. Kidney Int 1986, 29: 80-89.
42. Brenner BM, Mackenzie HS. **Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease**. Kidney Int 1997, 63 (Suppl 2): S124 – S127.
43. Schrier RW, Harris DC, Chan L, Shapiro JI, Caramelo C. **Tubular hypermetabolism as a factor in the progression of chronic renal failure**. Am J Kidney Dis 1988, 12: 243-249.
44. Brenner BM. **Nephron adaptation to renal injury or ablation**. Am J Physiol 1985, 249: F324 - F337.
45. Gandhi M, Olson JL, Meyer TW. **Contribution of tubular injury to loss of remnant kidney function**. Kidney Int 1998, 54: 1157-1165.
46. Shimojo Hisashi. **Adaptation and distortion of podocytes in rat remnant kidney**. Pathol Int 1998, 48:368-383.
47. Fine L. **The biology of renal hypertrophy**. Kidney Int 1986, 29: 619-634.
48. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA. **Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation**. J Am Soc Nephrol 2001, Milestones in Nephrology 12: 1315-1325.
49. Koletsky S, Goodsitt AM. **Natural history and pathogenesis of renal ablation hypertension**. Arch Pathol Lab Med 1960, 69: 654-652.
50. Scanu AM, Spector AA. **Biochemistry and biology of plasma lipoproteins**. Vol II. Marcel Dekker, New York, N. Y. 1986.
51. Havel JR, Kane JP. **Structure and metabolism of plasma lipoproteins**, in The Metabolic Basis of Inherited Disease, edited by Scriver C. R, Beaudett A. L, Sly W, Valle D, McGraw Hill New York 1989, cap 44A: 1129-1138.
52. Scanu AM. **Physiopathology of plasma lipoprotein metabolism**. Kidney Int 1991, 39(Suppl 31): S3-S7.

53. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman PO, et al. **Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency.** Nephrol Dial Transplant 1997, 12(9): 1908-1915.
54. Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. **Lipoprotein metabolism and renal failure.** Am J Kidney Dis 1993, 21: 573-592.
55. Shoji T, Ishimura E, Inaba M, Tabata T, Nishizawa Y. **Atherogenic lipoproteins in end-stage renal disease.** Am J Kidney Dis 2001, 38 (4 Suppl 1): S30-S33.
56. Siems W, Quast S, Carluccio F, Wiswedel I, et al. **Oxidative stress in chronic renal failure as a cardiovascular risk factor.** Clin Nephrol 2002, 58 (Suppl 1): s12-s19.
57. Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R. **Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension.** Kidney Int 1999, 71(Suppl 1):s10-s13.
58. Kimak E, Solski J, Janicka L, Duma D, Zagojska M. **Plasma lipoproteins in patients with chronic renal failure (CRF).** Int Urol Nephrol 1997, 29: 597-601.
59. Cappelli P, Evangelista M, Bonomini M, Palmieri PF, Albertazzi A. **Lipids in the progression of chronic renal failure.** Nephron 1992, 62: 31-35.
60. Wanner C, Quaschnig T. **Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences.** Curr Opin Nephrol Hypertens 2001, 10: 195-201.
61. Toto RD, Vega GL, Grundy SM. **Mechanisms and treatment of dyslipidemia of renal diseases.** Curr Opin Nephrol Hypertens 1993, 2: 784-790.
62. Toto RD. **Treatment of dyslipidemia in chronic renal failure.** Blood Purif 1996, 14: 75-82.
63. Anderson S, García DL, Brenner BM. **Lipid abnormalities in chronic renal failure.** In Renal and Systemic Manifestations of Glomerular Disease, edited by W. B. Saunders Company in USA 1991, section 4 cap 38: 1852-1855.
64. Nestel PJ, Fidge NH, Tan MH. **Increased lipoprotein-remnant formation in chronic renal failure.** N Engl J Med 1982, 307: 329-333.
65. Yang WQ, Song NG, Ying SS. **Serum lipid concentrations correlate with the progression of chronic renal failure.** Clin Lab Sci 1999, 12:104-108.
66. Kes P. **Lipid abnormalities in chronic renal failure, nephrotic syndrome and dialysis.** Resumen. Acta Med Croatica 2001, 55: 177-186.
67. Brunzell JD, Albers JJ, Haas LB, Goldberg AP, et al. **Prevalence of serum lipids abnormalities in chronic hemodialysis.** Metabolism 1977, 26: 903-910.

68. Cohn JS, Kimpton WG, Nestel PJ. **The effect of dietary casein and soy protein on cholesterol and very low density lipoprotein metabolism in the rat.** *Atherosclerosis* 1984, 52: 219-231.
69. Samuelsson O, Attman PO, Knigh-Gibson C. **Complex apolipoprotein B-containing lipoprotein particles are associated with a higher rate of progression of human chronic renal insufficiency.** *J Am Soc Nephrol* 1998, 9: 1482-1488.
70. Felts JM, Zacherle B, Childress G. **Lipoprotein spectrum analysis of uremic patients maintained on chronic hemodialysis.** *Clin Chem Acta* 1979, 93: 127-133.
71. Kimak E, Solski J, Janicka L. **Lipoprotein profiles at different stages of chronic renal insufficiency.** *Ren Fail* 2000, 22: 63-71.
72. Anderson S, García DL, Brenner BM. **Normal lipoprotein metabolism. En Renal and systemic manifestations of glomerular disease.** *The kidney, Brenner & Rector*, fourth edition 1991, vol II: 1853-1854.
73. Keane WF. **The role of lipids in renal disease : future challenges.** *Kidney Int* 2000 (Suppl 75): S27-S31.
74. Ibarra-Rubio ME, Pedraza-Chaverri J, **El concepto actual del sistema renina-angiotensina.** *Rev Invest Clin* 1993, 45: 165-177.
75. Robertson JL. **El sistema renina-angiotensina.** Editado por Merck & Co International 1984, vol I: 1-17.
76. Navar LG, Imig JD, Zou L, Wang CT. **Intrarenal production of angiotensin II.** *Semin Nephrol* 1997, 17: 412-422.
77. Burns KD, Homma T, Harris RC. **The intrarenal renin-angiotensin system.** *Semin Nephrol* 1993 Jan; 13: 13-30.
78. Sandberg K, Ji H. **Kidney angiotensin receptors and their role in renal pathophysiology.** *Semin Nephrol* 2000 Sep; 20: 402-416.
79. Martínez-Maldonado M. **Role of hypertension in the progression of chronic renal disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16 (Suppl 1):63-66.
80. María Elena IR, Cruz C, Tapia E, Peña JC, Pedraza-Chaverri J. **Serum angiotensin converting enzyme activity and plasma renin activity in experimental models of rats.** *Clin Exper Pharmacol Physiol* 1990, 17: 391-399.
81. Correa-Rotter R, Hostetter TH, Manivel JC, Rosenberg ME. **Renin expression in renal ablation.** *Hypertension* 1992, 20: 483-490.

82. Basso N, Terragno NA, **History about the discovery of the renin-angiotensin system.** Hypertension 2001, 38: 1246-1249.
83. Inagami T. **A memorial to Robert Tiegerstedt. The centennial of rennin discovery.** Hypertension 1998, 32: 953-957.
84. Robertson JL. **El sistema renina-angiotensina.** Editado por Merck & Co International 1984, vol II: 1-17.
85. Medina-Campos ON. Tesis: **Efecto de diversos tratamientos sobre los niveles circulantes y urinarios de angiotensinógeno, así como en el contenido hepático de su ARNm en ratas nefróticas.** México DF 1996. UNAM.
86. Skeggs LT, Kahn JR, Shumway NP. **The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme.** J Exp Med 1956, 103:295-299.
87. Medina CO. Tesis: **Efecto del captopril sobre la actividad de la enzima convertidora de angiotensina I en 4 especies de mamíferos.** México DF 1992. UNAM.
88. Brown NJ, Vaughan DE, **Angiotensin-converting enzyme inhibitors.** Circulation, 1998; 97: 1411-1420.
89. Textor SC. **Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors.** Semin Nephrol 1997, 17: 67-76.
90. Taal MW, Chertow GM, Rennke HG, Gurnani A, et al. **Mechanism underlying renoprotection during rennin-angiotensin system blockade.** Am J Physiol. Renal Physiol 2001, 280: F343-F355.
91. Epstein Murray. **Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications.** Am J Kidney Dis 2001, 4: 677-688.
92. Kooman JP, Leunissen K, Luijk AJ. **Salt and hipertensión in end-stage renal disease.** Blood Purif 1998, 16: 301-311.
93. Lawrence JS, Rosenberg ME, Correa-Rotter R, Hostetter TH. **The renin-angiotensin system in chronic renal disease** en The progressive nature of renal disease. USA. Churchill Livingstone 1992: 55-76.
94. O'donnell MP, Kasiske BL, Schmitz PG, Keane WF. **High protein intake accelerates glomerulosclerosis independent of effects on glomerular hemodynamics.** Kidney Int 1990, 37: 1263-1269.
95. Griffin K A, Picken M. **Low protein diet mediated renoprotection in remnant kidneys: renal autoregulatory versus hypertrophic mechanisms.** Kidney Int 2003, 63: 607-616.

96. Shapiro JI, Harris DC, Schrier RW, Chan L. **Attenuation of hypermetabolism in the remnant kidney by dietary phosphate restriction in the rat.** Am J Physiol 1990, 258: f183-f188.
97. Loghman-Adam M. **Role of phosphate retention in the progression of renal failure.** J Lab Clin Med 1993, 122: 16-26.
98. Friedman AL, Pityer R. **Beneficial effect of moderate protein restriction on growth, renal function and survival in young rats with chronic renal failure.** J Nutr 1986, 116: 2466-2477.
99. Ylitalo P, Hepp R, Oster P. **Effects of varying sodium intake on blood pressure and renin-angiotensin system in subtotaly nephrectomized rat.** J Lab Clin Med 1976, 88: 807-816.
100. Benabe JE, Martínez-Maldonado M. **Dietary modification of the renin-angiotensin system.** Semin Nephrol 1993, 6: 567-572.
101. Rosenberg ME, Kren SM, Hostetter TH. **Effect of dietary protein on the renin-angiotensin system in subtotaly nephrectomized rats.** Kidney Int 1990, 38: 240-248.
102. Maroni BJ, Mitch WE. **Role of Nutrition in prevention of the progression of renal disease.** Annu Rev Nutr 1997, 17:435-455.
103. Rosenberg ME, Kren SM, Hostetter TH. **Glomerular and hormonal responses to dietary protein intake in human renal disease.** Am J Physiol 1987, 253:F1083-F1090.
104. Rosman BJ. **Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure.** Lancet 1984, 2:1291-1296.
105. Hutchinson FN. **Modulation of albuminuria by dietary protein and converting enzyme inhibition.** Am J Physiol 1987, 253: F719-F725.
106. Daniels BS. **Effects of dietary protein intake on vasoactive hormones.** Am J Physiol 1990, 258:R1095-R1100.
107. Paller MS. **Dietary protein increases plasma renin and reduces pressor reactivity to angiotensin II.** Am J Physiol 1991, 251: F34-F39.
108. Cartwright ME, Jaenke RS. **Effects of dietary protein and captopril on glomerular permselectivity in rats with unilateral nephrectomy.** Lab Invest 1988, 59:492-499.
109. Correa-Rotter R, Brenner BM, Hostetter TH. **Effect of dietary protein on renin and angiotensinogen gene expression after renal ablation.** Am J Physiol 1992, 262: F631-F638.

110. Rosenberg ME, Correa-Rotter R, Inagami T, Kren SM, Hostetter T. H. **Glomerular renin synthesis and storage in the remnant kidney in the rat.** *Kidney Int* 1991; 40: 677-683.
111. Harris RC, Martinez-Maldonado M. **Angiotensin II-mediated renal injury.** *Miner Electrolyte Metab* 1995, 21: 328-335.
112. Mezzano S.A, Ruiz-Ortega M, Egido J. **Angiotensin II and renal fibrosis.** *Hypertension* 2001, 1:425-431.
113. Klahr S, Morrissey JJ, **The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease.** *Kidney Int* 2001 (suppl 75): S7-S14.
114. Goodfriend TL, Elliot ME, Catt KJ. **Angiotensin receptors and their antagonist.** *N Engl J Med* 1996, 334: 1649-1654.
115. Remuzzi G, Ruggenenti P, Perico N. **Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition.** *Ann Intern Med* 2002, 136: 604-15.
116. Messina MJ. **Modern applications for an ancient bean: soybeans and the prevention and treatment of chronic disease.** *J Nutr* 1995, 125: 567s-569s.
117. Messina MJ. **Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects.** *Am J Clin Nutr* 1999, 70: 439s-450s.
118. Setchell Kenneth. **Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones.** *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1333s-1345s.
119. Anderson JW, Smith BM, Washnock CS. **Cardiovascular and renal benefits of dry bean and soybean intake.** *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 464s-474s.
120. Steinke FH. **Measuring protein quality of foods.** In: *Soy protein and Human nutrition* (Wilcke HL, Hopkins DT, Waggle DH eds. Academic Press New York 1979.
121. Setchell KD, Cassidy A. **Dietary Isoflavones: Biological effects and relevance to human health.** *J Nutr* 1999, 129: 758s-767s.
122. Wiseman H. **The therapeutic potential of phytoestrogens.** *Exppert Opin Investig Drugs* 2000, 9: 1829-1840.
123. Grundy SM, Abrams JJ. **Comparison of actions of soy protein and casein on metabolism of plasma lipoproteins and cholesterol in humans.** *Am J Clin Nutr* 1983, 38: 245-252.

124. Cohn JS, Kimpton WG, Nestel PJ. **The effect of dietary casein and soy protein on cholesterol and very low density lipoprotein metabolism in the rat.** *Atherosclerosis* 1984, 52: 219-231.
125. Potter SM. **Overview of mechanism for the hypocholesterolemic effect of soy.** *J Nutr* 1995, 125: 606s-611s.
126. Friedman M, Brandon DL. **Nutritional and health benefits of soy proteins.** *J Agric Food Chem* 2001, 3: 1069-1086.
127. Brandi ML. **Flavonoids: biochemical effects and therapeutic applications.** *Bone Mineral* 1992, 19: s3-s14.
128. Lamartiniere CA. **Protection against breast cancer with genistein: a component of soy.** *Am J Clin Nutr* 2000, 71: s1705-s1707.
129. Varios autores. **El papel de la soya en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas. Primer Simposio Internacional. Resúmenes de las memorias.** *Soya Noticias* 1996, enero-marzo: 9-14.
130. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CC. **Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism.** *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 66:140-146.
131. Anderson JJ, Ambrose WW, Gerner SC. **Orally dosed genistein from soy and prevention of cancellous bone loss in two ovariectomized rat models.** *J Nutr* 1995, 125:799s.
132. Sirtori CR, Lovati MR, Manzoni C, Monetti M, et al. **Soy and cholesterol reduction: clinical experience.** *J Nutr* 1995, 125: 598s-605s.
133. Sirtori C R, Agradi E, Conti F, et al. **Soybean-protein diet in the treatment of type-II hyperlipoproteinaemia.** *Lancet* 1977, 1: 275-277.
134. Sirtori C R, Gatti E, Mantero O, et al. **Clinical experience with the soybean protein diet in the treatment of hipercolesterolemia.** *Am J Clin Nutr* 1979, 32: 1645-1658.
135. Lai HH, Yen GC. **Inhibitory effect of isoflavones on peroxynitrite-mediated low-density lipoprotein oxidation.** *Biosci Biotechnol Biochem* 2002, 66: 22-28.
136. Boersma BJ, Patel RP, Kirk M, et al. **Chlorination and nitration of soy isoflavones.** *Arch Biochem Biophys* 1999, 368: 265-275.
137. Hodgson J M, Croft K D, Puddey T B. **Soybean isoflavonoids and their metabolic products inhibit in vitro lipoprotein oxidation in serum.** *J Nutr Biochem* 1996, 7: 664-669.

138. Lissin LW, Cooke JP. **Phytoestrogens and cardiovascular health**. J Am Coll Cardiol 2000, 35: 1403-1410.
139. Tikkanen MJ, Wahala K, Ojala S, et al. **Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance**. Proc Natl Acad Sci USA 1998, 95: 3106-3110.
140. Wiseman H, O'Reilly JD, Adlercreutz H, et al. **Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decreased F(2)-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidations in humans**. Am J Clin Nutr 2000, 72: 395-400.
141. Barnes S, Boersma B, Kim H, et al. **Isoflavonoids and chronic disease: mechanism of action**. Biofactors 2000, 1: 209-215.
142. Velasquez M T, Bhatena S J, **Dietary Phytoestrogens: A possible role in renal disease protection**. Am J Kidney Dis 2001, 37: 1056-1068.
143. Walls J, Williams AJ. **Influence of soya protein on the natural history of a remnant kidney model in the rat**. Contrib Nephrol 1988, 60: 179-187.
144. Tomobe K, Philbrick D J, Ogborn M R, et al. **Effect of dietary soy protein and genistein on disease progression in mice with polycystic kidney disease**. Am J Kindey Dis 1998, 1: 56-61.
145. Aukema HM, Housini I, Rawling JM. **Dietary soy protein effects on inherited polycystic kidney disease are influenced by gender and protein level**. J Am Soc Nephrol 1999, 2: 300-308.
146. Aukema HM, Housini I. **Dietary soy protein effects on disease and IGF-I in male and female Han: SPRD-cy rats**. Kidney Int 2001, 1: 52-61.
147. Tovar AR, Murguía F, Cruz C, Hernández-Pando R, et al. **A Soy protein alters hepatic lipid metabolism gene expresión and reduces serum lipids and renal fibrogenic cytokines in rats with chronic nephrotic síndrome**. J Nutr 2002, 132: 2562-2569.
148. Ishinaga M, Hamada M, Ohnaka K, Fukunaga K, Minato Y. **Effects of casein and soy protein on accumulation of cholesterol and dolicol in rat liver**. Proc Soc Exp Biol Med 1993, 203: 74-77.
149. Vahouny GV, Adamson I, Chalcarz W, Satchithanandam T. **Effects of casein and soy protein on hepatic and serum lipids and lipoprotein lipid distribution in the rat**. Atheroscl 1985, 2: 127-137.

150. Iwasaki K, Gleiser CA, Masoro EJ, MacMahan CA, et al. ***The influence of dietary protein source on longevity and age-related disease processes of fischer rats.*** J Gerontol 1988, 43 (1): B5-B12.
151. Williams AJ, Baker F, Walls J. ***Effect of varying quantity and quality of the dietary protein intake in experimental renal disease in rats.*** Nephron 1987, 1: 83-90.
152. Walls J, Williams AJ. ***Influence of soya protein on the natural history of a remnant kidney model in the rat.*** Contrib Nephrol 1988, 60: 179-187.
153. Lowry DH, Rosenbrough NJ, Rarr A. ***Protein measurement with the folin phenol reagents.*** J Biol Chem 1951, 193: 265-275.
154. Jaffé LJ, Wenk RF. ***Simple rapid kinetic method for serum creatinine measurement.*** Clin Chem 1972, 18: 1419-1422.
155. Breaudiere JP, Thieu-Phung H, Bailly M. ***Direct enzymatic determination of urea in plasma and urine with a centrifugal analyzer.*** Clin Chem 1976, 22: 1614-1621.
156. Doumas B, Watson W, Biggs H. ***Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green.*** Clin Chem Acta 1971, 31: 87-96.
157. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC. ***Enzymatic determination of total serum cholesterol.*** Clin Chem 1974, 20: 470.
158. Annoni G, Boltasso BM, Ciaci D, Donato MF, Tripodi A. Lab 1982, 115-118.
159. Ladenson JH. ***Evaluation of an instrument (nova1) for direct potentiometric analysis of sodium and potassium in blood and their indirect potentiometric determination in urine.*** Clin Chem 1979, 25: 757-763.
160. Pedraza-Chaverri J, Zúñiga-Estrada A, Ibarra-Rubio ME, Cruz C, Tapia E, Peña JC. ***Producción de anticuerpos policlonales para la cuantificación del decapeptido angiotensina I por radioinmunoanálisis.*** Rev Invest Clin 1988, 40: 365-377.
161. Abraham GE, Garza R, Manlimos FS. ***Radioimmunoassay of steroids.*** In: Handbook of radioimmunoassay, Abraham GE, Ed M. Dekker Inc, New York 1977: 591.
162. Rohrbach MS. ***Glycine-1-C¹⁴-hyppuryl-L-histidil-leucine: a substrate for radiochemical assay of angiotensin-converting enzyme.*** Anal Biochem 1978, 272-276.
163. Kennedy CR, Zhang Y, Brandon S, Guan Y, et al. ***Salt sensitive hypertension and reduced fertility in mice lacking the prostaglandin EP2 receptor.*** Nature 1992, 5: 217-220.
164. Mallory FB. ***Pathological Technique.*** Philadelphia WB, Saunders Company 1942.

165. Santos F, Cobo A, Orejas G, et al. **Analysis of growth in five-sixths-nephrectomized rats.** Miner Electrolyte Metab 1996, 22: 83-87.
166. 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 in aging, renal ablation and intrinsic renal disease.** N Engl J Med Sep 1982, 11: 652-659.
167. Praga M, Morales E. **Renal damage associated with proteinuria.** Kidney Int Suppl 2002, 82: 42-46.
168. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, et al. **Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency.** Am J Kidney Dis 2001, 4: 803-812.
169. Meireles CL, Price SR, Pereira ML, et al. **Nutrition and chronic renal failure in rats: what is an optimal dietary protein?** J Am Soc Nephrol 1999, 10: 2367-2373.
170. Jarusiripipat C, Shapiro JL. **Reduction of remnant nephron hypermetabolism by protein restriction.** Am J Kidney Dis 1991, 3: 367-374.
171. Finco DR, Cooper TL. **Soy protein increases glomerular filtration rate in dogs with normal or reduced renal function.** J Nutr 2000, 130: 745-748.
172. Zeidel ML, Strange K. **Mechanism and regulation of water transport in the kidney.** Semin Nephrol 1993, 2: 155-167.
173. Gillin AG, Sands JM. **Urea transport in the kidney.** Semin Nephrol 1993, 2: 146-154.
174. Locatelli F. **Is the type of protein in the diet more important than its quantity for slowing progression of chronic renal insufficiency?** Nephrol Dial Transplant 1997, 12: 391-393.
175. Yang WQ, Song NG, Ying SS, Liang HQ, et al. **Serum lipid concentrations correlate with the progression of chronic renal failure.** Clin Lab Sci 1999, 2: 104-108.
176. Kern M, Ellison D, Marroquin Y, Ambrose M, Mosier K. **Effects of soy protein supplemented with methionine on blood lipids and adiposity of rats.** Nutrition 2002, 18: 654-656.
177. Horigome T, Cho SY. **Dietary Casein And soybean protein affect the concentrations of serum cholesterol, triglyceride and free amino acids in rats.** J Nutr 1992, 122: 2273-2282.

178. Manzano-León N, Torres N, Tovar AR. **Mecanismo de acción de las proteínas que se unen a los elementos regulatorios de esteroides (SREBPs) en la biosíntesis del colesterol y ácidos grasos.** Rev Invest Clin 2002, 2: 145-153.
179. Moundras C, Remesy C, Levrat MA, Damigne C. **Methionine deficiency in rats fed soy protein induces hypercholesterolemia and potentiates lipoprotein susceptibility to peroxidation.** Metabolism 1995, 44: 1146-1152.
180. Madani S, López S, Blond JP, Prost J, Belleville J. **Highly purified soybean protein is not hypocholesterolemic in rats but stimulates cholesterol synthesis and excretion and reduces polyunsaturated fatty acid biosynthesis.** J Nutr 1998, 128: 1084-1091.
181. Fogo AB. **Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, and progresión of renal diseases.** Kidney Int 2000, (Suppl 75): S15-S21.
182. Rosenberg ME, Smith LJ, Correa-Rotter R, Hostetter TH. **The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease.** Kidney Int 1994; 45: 403-410.
183. Nevala R, Vaskonen T, Vehniainen J, Korpela R, Vapaatalo H. **Soy based Diet attenuates the development of hipertensión when compared to casein based diet in spontaneously hypertensive rat.** Life Sci 2000, 66: 115-124.
184. Wu J, Ding X. **Hypotensive and physiological effect of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from soy protein on spontaneously hypertensive rats.** J Agric Food Chem 2001, 49:501-506.
185. Kapoor SC, Krishna GG. **Protein-induced modulation of renin secretion is mediated by prostaglandins.** Am J Physiol 1991, 260: f688-f694.
186. Rubinger D, Frishberg Y, Eldor A, Popovtzer MM. **The effect of suppression of prostaglandin synthesis on renal function in rats with intact and reduced renal mass.** Prostaglandins 1985, 30: 651-668.
187. Hayashi K, Suzuki H, Katsumata H, Ohishi A, et al. **The influence of dietary protein on the synthesis of vasoactive substances in subtotaly nephrectomized spontaneously hypertensive rats.** Jpn Heart J 1989, 30: 917-927.
188. Lorenz JN, Greenberg SG, Briggs JP. **The macula densa mechanism for control of rennin secretion.** Semin Nephrol 1993, 6: 531-542.
189. Kopp UC, Dibona GF. **Neural regulation of rennin secretion.** Semin Nephrol 1993, 6: 543-551.

190. Schramek H, Coroneos E, Dunn MJ. **Interactions of the vasoconstrictor peptides, angiotensin II and endothelin-1, with vasodilatory prostaglandins.** Semin Nephrol 1995, 15: 195-204.
191. Wolf G, Zidayeh FN. **Renal tubular hypertrophy induced by angiotensin II.** Semin Nephrol 1997, 17: 448-454.
192. Remuzzi G, Bertani T. **Pathophysiology of progressive nephropathies.** N Engl J Med 1998; 339: 1448-1456.
193. Modification of Diet in Renal Disease Study Group, prepared by Kopple JD, Levey AS, Greene T, Chumlea WC, Gassman JJ, Hollinger DL, Maroni BJ, Merrill D, Scherch LK, Schulman G, Wang SR, Zimmer GS. **Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study.** Kidney Int 1997, 52: 778-791.
194. Kaysen GA. **Hyperlipidemia of the Nephrotic syndrome.** Kidney Int 1991, 39 (Suppl 31): S8-S15.
195. Finco DR. **Kidney Function.** in Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 4ª edición by Kaneko JJ, Academic Press St Diego California 1989, caps 5 y 18: 106-135, 496-537.