



Revisión

Carga ácida de la dieta; mecanismos y evidencia de sus repercusiones en la salud

I.A. Osuna-Padilla^a, G. Leal-Escobar^{b,*}, C.A. Garza-García^c
y F.E. Rodríguez-Castellanos^b

^a Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, CDMX, México

^b Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, CDMX, México

^c Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Nuevo León, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Acidosis metabólica
Carga ácida potencial renal
Producción neta de ácido
Proteínas
Intervención nutricional

R E S U M E N

En la actualidad se ha evidenciado el rol de la composición dietética en el equilibrio ácido-base, al proveer precursores ácidos y álcalis. De manera general, los alimentos altos en proteína, como la carne, los quesos, huevo, entre otros, incrementan la producción de ácidos en el organismo, mientras que las frutas y los vegetales incrementan los álcalis. La capacidad que tiene un alimento para producir precursores ácidos o bases se denomina carga ácida potencial renal (PRAL). Dietas con PRAL elevados ocasionan un estado de acidosis metabólica de bajo grado, el cual se ha asociado con el desarrollo de alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica, alteraciones óseas y baja musculatura, entre otras complicaciones. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de la evidencia disponible a la fecha que evalúa la asociación entre el PRAL de la dieta con la incidencia de enfermedades crónicas y alteraciones metabólicas, mencionando los mecanismos involucrados en su desarrollo.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Dietary Acid Load: mechanisms and evidence of its health repercussions

A B S T R A C T

Diet composition has long been known to influence acid-base balance by providing acid or base precursors. In general, foods rich in protein, such as meat, cheese, eggs, and others, increase the production of acid in the body, whereas fruit and vegetables increase alkalis. The capacity of acid or base production of any food is called potential renal acid load (PRAL). Diets high in PRAL induce a low-grade metabolic acidosis state, which is associated with the development of metabolic alterations such as insulin resistance, diabetes, hypertension,

Keywords:

Metabolic acidosis
Potential renal acid load
Net endogenous acid production
Proteins
Nutritional intervention

* Autor para correspondencia. Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Belisario Domínguez Sección 16, 14080 Tlalpan, CDMX

Correo electrónico: leal.gabriela@hotmail.com (G. Leal-Escobar).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.005>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

chronic kidney disease, bone disorders, low muscle mass and other complications. The aim of this paper is to review the available evidence which evaluates the association of the PRAL of the diet with the incidence of chronic diseases and metabolic disorders, as well as related mechanisms involved in their development.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En la actualidad, las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) representan un problema de salud pública al ser las responsables del 70% de las muertes en los países en desarrollo. Las principales ECNT son la enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes¹. De forma histórica se ha reportado una asociación entre el patrón de alimentación y el desarrollo o progresión de alteraciones metabólicas y ECNT². Uno de los aspectos estudiados en los últimos años es el impacto del perfil de micronutrientes en el mantenimiento del equilibrio ácido base, describiéndose el impacto deletéreo de la acidosis metabólica (AM) en el estado de salud. El objetivo de la presente revisión es analizar la evidencia disponible de la carga ácida de la dieta en distintas condiciones clínicas (fig. 1).

Homeostasis ácido base

Los órganos involucrados en el mantenimiento del equilibrio ácido base son los pulmones y los riñones, así como un complejo sistema de mecanismos amortiguadores (buffers). El mantenimiento del pH arterial en rangos óptimos (7.35-7.45) se logra gracias a la interacción y funcionamiento adecuado de los elementos mencionados. La condición donde el valor del pH es menor a 7.35 se denomina acidemia, y un valor mayor a 7.45 se denomina alcalemia. La función principal de los pulmones en la homeostasis ácido base radica en su capacidad para regular la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) a través de su eliminación. Los riñones, por su parte, participan controlando la reabsorción y producción de bicarbonato (HCO_3^-), así como la excreción de ácido titulable y no titulable, este último el sistema de amonio (NH_4^+) en la orina. La acidosis metabólica (AM) se define como la presencia de un pH arterial <7.35 y/o concentraciones disminuidas de HCO_3^- ^{3,4}. La condición donde el pH está muy cercano al límite inferior (7.35) es denominada acidosis metabólica (AM) de bajo grado⁵.

La dieta juega un papel esencial en el mantenimiento del equilibrio ácido base. Una vez que se ingieren los alimentos, la cámara gástrica excreta hidrogeniones y el páncreas secreta álcali al tracto digestivo. El aparato gastrointestinal incide en el estado ácido-base al absorber aminoácidos sulfurados y sales álcalis, los cuales serán transportados al hígado y a tejidos metabólicamente activos como sustratos. Una vez oxidados, los aminoácidos sulfurados liberarán protones y los ácidos orgánicos álcalis, repercutiendo en

la reserva ácido base, siendo excretados finalmente por los riñones. Si bien el intestino no genera ácidos o bases, las características de la dieta determinan la formación de ácidos y álcalis una vez absorbidos y metabolizado en el hígado⁶.

Los componentes dietéticos que liberan precursores ácidos tras su metabolismo son el fósforo y las proteínas (principalmente aquellos aminoácidos sulfurados, como cisteína, metionina y taurina, además de aminoácidos catiónicos como lisina y arginina). Los nutrientes precursores de bases son el potasio, magnesio y calcio⁶.

Medición y estimación de la producción de ácidos endógenos

El cuerpo elimina a través de la orina los productos del metabolismo de algunos aniones (cloro, fósforo, sulfato), ácidos orgánicos y cationes (sodio, potasio, calcio, magnesio). Cuando la cantidad de aniones supera la de cationes, se detona un mecanismo de excreción de ácidos (iones hidrógeno H^+). La cantidad total de ácidos excretados se denomina producción neta de ácido (NEAP) [(aniones + ácidos orgánicos) - cationes], el cual puede ser medido en la orina (NEAP_{directo}) con la determinación de (NH_4^+ + ácido titulable) - HCO_3^- , o estimado a través de la composición dietética del individuo sano (NEAP_{estimado}). La cantidad de ácidos y álcalis que se producen según el perfil de nutrientes de la dieta se denomina carga ácida potencial renal (PRAL), a la cual se incorpora la cantidad de ácidos orgánicos sintetizados de manera endógena (OA_{estimado})^{7,8}. Existen 3 distintas formas de estimar el NEAP; Frassetto LA et al propusieron dos ecuaciones para estimarlo, las cuales consideran el consumo de proteína y de potasio únicamente⁹. Remer T et al propusieron un modelo matemático para estimar el PRAL el cual incorpora las cantidades de micronutrientes presentes en la dieta habitual del individuo, al cual, al añadir el OA_{estimado}, se obtiene el NEAP_{estimado}. Este mismo grupo de investigación propuso también un modelo para estimar el PRAL que incorpora las cantidades de micronutrientes excretados en la orina, al cual nos referiremos en el presente trabajo como PRAL_{urinario}¹⁰ (tabla 1).

La exactitud de las ecuaciones para estimar el NEAP ha sido poco estudiada. Parmenter BH et al reportaron una mayor exactitud en la estimación del NEAP tras utilizar las ecuaciones de Remer T, observando una baja exactitud de ambas ecuaciones propuestas por Frassetto LA et al. Sin embargo, en la literatura es frecuente se utilice una o ambas estimaciones¹¹.

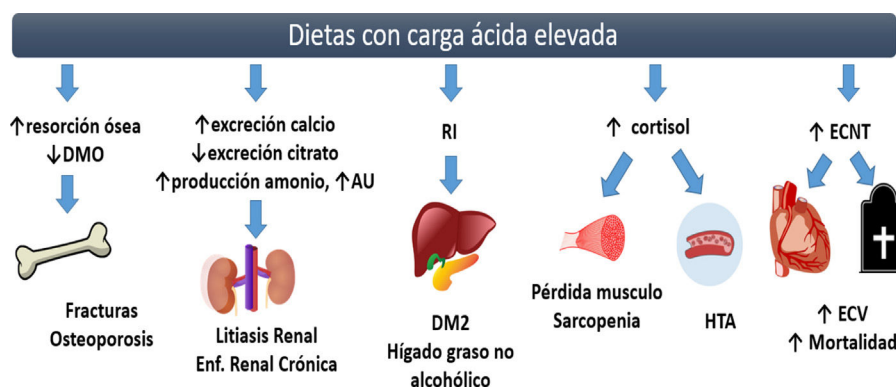


Figura 1 – Ilustración 1. Complicaciones de las dietas con carga ácida elevada.

El consumo crónico de dietas con carga ácida elevada favorece el desarrollo de AM de bajo grado, la cual se vincula con la presencia de alteraciones metabólicas como disminución en la densidad mineral ósea y osteoporosis por activación de los osteoclastos. En los riñones, incrementa la excreción de calcio y la reabsorción de citrato en los túbulos renales, presentándose un mayor riesgo de desarrollar litos renales, además de elevar la excreción de amonio y disminuir la de AU, incidiendo en el desarrollo y progresión de la enfermedad renal crónica. La acidosis metabólica de bajo grado ocasiona hipercortisolismo, lo cual disminuye la sensibilidad a la insulina, presentándose un mayor riesgo a desarrollar DM2 e hígado graso no alcohólico, además de disminuir el anabolismo muscular y exacerbar el estado proteolítico, poniendo al individuo en un mayor riesgo de sarcopenia. El incremento en el AU, el hipercortisolismo y la RI se consideran factores de riesgo para desarrollo de HTA. De forma independiente, la carga ácida de la dieta se asocia a un mayor riesgo cardiovascular. DMO: densidad mineral ósea; AU: ácido úrico; RI: resistencia a la insulina; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; ECNT: enfermedades crónicas no transmisibles; ECV: enfermedad cardiovascular; ↑: incremento; ↓: disminución.

Tabla 1 – Ecuaciones para estimar la Producción Neta de Ácido (NEAP)

Indicador	Ecuación
NEAP _{est} (mEq/día) Frasseto LA, et al. ⁹	Ecuación 1 = $(0.91 \times \text{proteína } g/d) - (0.57 \times \text{Potasio } mEq/d) + 21$ Ecuación 2 = $[(54.5 \times \text{proteína } g/d) / \text{Potasio } mEq/d] - 10.2$
NEAP _{est} (mEq/día) Remer T, et al. ⁷	PRAL + OA _{est} PRAL (mEq/día) = $(0.49 \times \text{proteína } g/d) + (0.037 \times \text{fósforo } mg/d) - (0.021 \times \text{potasio } mg/d) - (0.026 \times \text{magnesio } mg/d) - (0.013 \times \text{calcio } mg/d)$ OA _{est} (mEq/día) = $(0.007184 \times \text{talla } cm^{0.725} \times \text{peso } kg^{0.425}) \times 41 / 1.73$
PRAL _{urinario} (medición en orina) Remer et al. ¹⁰	$= (2 \times \text{sulfato } mmol/d + \text{cloro}) + (1.8 \times \text{fosfato } mmol/d) - (2 \times \text{sodio } mmol/d + \text{potasio } mmol/d + \text{magnesio } mmol/d) + (2 \times \text{calcio } mmol/d)$
NEAP: producción neta de ácidos; PRAL: carga ácida potencial renal	

Carga ácida potencial renal

El concepto de PRAL fue acuñado por Remer y Manz en 1994, el cual refleja una estimación de la tasa de absorción intestinal de diversos nutrientes, el balance iónico del calcio, magnesio y potasio, y la disociación de fósforo a un pH de 7.4. El PRAL puede ser calculado para cualquier alimento, categorizándolos según su capacidad de liberar ácidos o bases a la circulación, o bien, puede estudiarse el PRAL de la dieta del paciente al evaluarse el consumo diario de los nutrientes de interés, donde dietas con PRAL positivo incrementan la producción de precursores de ácidos, mientras que dietas con PRAL negativo incrementa la producción de precursores alcalis, es decir, cuando el valor de PRAL para un tipo de alimento es < 0 , se considera que este alimento aumenta la alcalinidad de los fluidos corporales y, cuando es > 0 , el alimento aumenta la producción de ácidos

en el cuerpo, con el respectivo impacto en el estado ácido-base. En general, los alimentos como la carne, los huevos, el queso y los granos integrales tienen PRAL positivo, mientras que las frutas y verduras tienen PRAL negativo. Por otro lado, el PRAL de la leche se considera neutro, así como las grasas y azúcares, con un pequeño efecto sobre el equilibrio ácido-base¹⁰.

Alimentos y carga ácida potencial renal

El concepto de PRAL tiene bases fisiológicas y toma en cuenta la composición química de los alimentos (contenido de proteínas, cloruro, fósforo, sodio, potasio, calcio y magnesio), las diferentes tasas de absorción intestinal de minerales y proteínas con aminoácidos sulfurados, así como la cantidad de sulfatos producidos por el metabolismo proteico.

Considerando su composición, las proteínas vegetales tienen menor valor biológico comparandolas con las de origen animal debido a la proporción de cisteína y metionina, sin embargo, no se considera que la proteína de origen vegetal tenga un menor contenido de aminoácidos sulfurados por cada gramo de proteína, por lo que dietas altas en proteína, independientemente el tipo (origen animal o vegetal), suelen incrementar el PRAL¹².

Alimentos con PRAL positivo

La adopción de dietas industrializadas, donde predomina un bajo consumo de frutas y vegetales, aunado a un consumo elevado de productos de origen animal y cereales, se caracterizan por tener un PRAL positivo, el cual llega a ser de 50-100 mEq/día. La cantidad de ácido excretado dependerá de qué aminoácidos estén presentes en la alimentación, ya que algunos se clasifican como neutros, otros como ácidos y otros como alcalinos. Los aminoácidos que incrementan la producción de ácidos son lisina, arginina e histidina, los cuales generan ácido clorhídrico cuando se metabolizan, mientras que cisteína y metionina, al contener azufre en su composición, producen ácido sulfúrico. Los alimentos de origen animal, como la carne, pescado y quesos, son ricos en dichos aminoácidos y son los principales determinantes de la carga ácida de la dieta^{13,14}.

Es importante señalar que la calidad de la proteína también debe evaluarse para cuantificar la acidez de la dieta. Las proteínas animales suelen tener una cantidad elevada de fósforo, incrementando el PRAL, con excepción de la leche, cuya cantidad de fósforo es compensada por la cantidad de calcio. Por otro lado, las proteínas vegetales tienen fósforo en forma de fitato, que es menos biodisponible y no tiene el mismo efecto metabólico acidificante. Aunado a ello, las proteínas vegetales son generalmente más ricas en glutamato, el cual requiere para su metabolismo la utilización de iones de hidrógeno, pudiendo tener un efecto neutro en la carga ácida¹⁵.

Alimentos con PRAL negativo

Las frutas y vegetales tienen un PRAL negativo, por lo que son considerados la mayor fuente de amortiguadores en la dieta debido a su contenido de potasio, el cual está involucrado en el equilibrio ácido-base al ayudar a la electro-neutralidad a través del intercambio de iones de hidrógeno en la parte distal de la nefrona. El metabolismo de las sales de potasio que se encuentran en las frutas y hortalizas, incluidos el citrato y el malato, conduce al consumo de iones de hidrógeno y, por consiguiente, a un efecto alcalinizante. Considerando esto, la concentración de potasio en los alimentos refleja la capacidad alcalinizante de las frutas y verduras, aunque el contenido de potasio del alimento puede verse afectado por el método de cocción empleado, viéndose disminuido de forma significativa tras cocer el alimento en agua^{14,16}.

La presencia de oxalato en el alimento impide la metabolización del potasio y la subsecuente producción de álcalis, contribuyendo a la producción de ácidos debido al ácido oxálico. Algunos alimentos ricos en oxalato son el betabel, la espinaca, las acelgas, las moras, cerezas, uvas, frambuesas, entre otros. Es importante considerar que su composición de micronutrientes determinará un PRAL negativo, sin

embargo, la literatura sugiere no incluirlos en la dieta debido al contenido de oxalato^{14,16}.

Implicaciones clínicas de dietas con carga ácida elevada

El consumo de una dieta alta en proteína y fósforo, baja en potasio, calcio y magnesio, tiene un impacto en la salud a largo plazo, al considerarse dietas acidogénicas, provocando AM de bajo grado¹⁷.

Una de las complicaciones de la AM de bajo grado es el incremento en la secreción de cortisol y la disminución de su inactivación¹⁸, lo cual ocasiona hipercortisolismo, condición que incrementa el riesgo de desarrollar diversas alteraciones metabólicas como sarcopenia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus 2 y enfermedades cardiovasculares, entre otras complicaciones (Ver Ilustración 1)¹⁹. En la tabla suplementaria se mencionan los estudios epidemiológicos que han evaluado la asociación entre carga ácida (PRAL, NEAP_{estimado} o NEAP_{urinario}) y el desarrollo de alteraciones metabólicas.

Sarcopenia

El hipercortisolismo parece tener un papel importante en la disminución de la musculatura, al incrementar la proteólisis e inhibir la síntesis de proteína^{20,21}. Se ha documentado una menor reserva muscular o mayor pérdida de la misma en individuos que consumen dietas con carga ácida elevada (PRAL positivo)²²⁻²⁴. La musculatura disminuida se asocia con un mayor riesgo de fragilidad en el adulto mayor, según lo reportado por Kataya K et al, quienes observaron una mayor prevalencia de fragilidad en mujeres japonesas que consumían dietas altas en NEAP_{est} y PRAL²⁵.

Baja densidad mineral ósea / osteoporosis

La AM ocasiona una disminución en la actividad de los osteoblastos y una activación de los osteoclastos, la cual está mediada por el incremento en la liberación de β -glucuronidasa. El incremento en la actividad de los osteoclastos estimula de forma directa la movilización de calcio y fósforo desde hueso, con la finalidad de amortiguar hidrogeniones y mantener el pH sérico en rangos de normalidad, lo anterior incrementa también la excreción urinaria de calcio. De forma crónica, este proceso puede ocasionar alteraciones óseas, como osteodistrofia, osteoporosis y mayor riesgo de fracturas^{26,27}. Considerando dichos mecanismos, se ha sugerido que el consumo crónico de dietas acidificantes puede ocasionar una disminución en la mineralización ósea e incrementar el riesgo de fracturas.

Reportes de distintas cohortes prospectivas en niños documentan que el consumo de dietas con PRAL elevado se asocian con una menor área cortical ósea y menor densidad ósea^{28,29}, incrementando el riesgo de fracturas en mujeres pero no en hombres³⁰. En adultos, Jia T et al no observaron relación entre carga ácida de la dieta y densidad mineral ósea en una muestra de 861 hombres y mujeres mayores de 70 años³¹, mientras que Jonge EAL et al observaron una relación inversa entre carga

ácida y la microestructura ósea evaluada a través de la estructura ósea trabecular en 4672 mujeres adultas mayores de 45 años³².

Hipertensión arterial

La AM y las dietas altas en PRAL tienen influencia en la presión arterial (TA), la cual se incrementa debido a: 1) el incremento en el cortisol y sus efectos sobre vasoconstricción, 2) el incremento en la excreción de calcio y magnesio en orina, 3) la disminución en la excreción de citrato en orina, 4) la resistencia a la insulina y 5) la alteración en la secreción de factor de crecimiento insulínico (IGF-1)³³. Así mismo, una dieta alta en PRAL se asocia con un incremento en las concentraciones de ácido úrico (AU) debido a una disminución en la secreción de urato del túbulo proximal a la orina³⁴, lo que podría explicar el efecto en el incremento en la TA a través de la hiperuricemia, el cual es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión arterial sistémica (HTA)³⁵.

Zhang L et al publicaron en el 2009 una de las primeras cohortes prospectivas que reportó la asociación entre carga ácida e incidencia de HTA, en la cual se dio seguimiento durante 14 años a una muestra de 87 293 mujeres³⁶. Otros autores no han observado una asociación entre el PRAL estimado a través de la dieta y alteraciones en la TA, reportando asociación únicamente con el PRAL_{urinario}³³. Resultados similares fueron reportados por Engberink M et al, quienes no observaron una asociación entre NEAP_{estimado} y PRAL con la TA³⁷. Akter S et al reportaron una relación entre el PRAL y la prevalencia de HTA al analizar a los pacientes por terciles, reportando un OR de 1.31 (IC95% 1.01-1.70, p=0.043)³⁸. Krupp D et al evaluaron el PRAL de la dieta de 6 788 pacientes en Alemania, reportando un riesgo 45% mayor a desarrollar HTA en aquellos pacientes con PRAL elevado³⁹. Tielemans et al evaluaron la relación entre el PRAL y el desarrollo de eclampsia en una cohorte de mujeres embarazadas, no observando asociación entre PRAL ni NEAP_{estimado} con la incidencia de eclampsia o HTA⁴⁰.

Resistencia a la insulina/ diabetes

La AM disminuye la sensibilidad a la insulina al provocar alteraciones en la expresión del receptor de la insulina y disminuir la fosforilación de Akt. Dichas alteraciones se han observado en pacientes con pH < 7.2. En pacientes con AM de bajo grado, se ha observado resistencia a la insulina (RI) debido al incremento en la gluconeogénesis hepática y a la disminución en la captación de glucosa en músculo⁴¹. Akter S et al observaron en una muestra de 1 732 adultos una asociación positiva entre PRAL y NEAP_{estimado} con RI⁴². En pacientes embarazadas, la RI es un determinante del desarrollo de diabetes mellitus gestacional (DMG), reportándose una asociación entre el PRAL y las concentraciones de glucosa, colesterol total y colesterol LDL, incrementando también el riesgo de DMG (OR 5.25, IC95% 2.99-9.24, p<0.001) ajustado a la edad y al consumo de energía⁴³.

La RI es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes. Fagherazzi G et al reportaron una asociación entre NEAP y PRAL con riesgo de diabetes tipo 2 (DM2) tras dar seguimiento durante 14 años a una población de 66 485 mujeres⁴⁴. Dicha

asociación fue confirmada por Kieft-de Jong JC et al, quienes evaluaron el PRAL y NEAP_{estimado} en 3 cohortes distintas (Nurses Health Study, Nurses Healthy Study II y Health Professionals Follow-Up Study), que en conjunto suman un total de 187 490 pacientes (19% hombres)⁴⁵. Dichos resultados difieren de lo reportado por Xu H et al⁴⁶, quienes no observaron relación entre el PRAL y NEAP_{estimado} con la sensibilidad a la insulina y con el riesgo de DM2. Akter S et al no observaron relación entre el PRAL y en NEAP_{estimado} con DM2 en mujeres pero si en hombres⁴⁷. Debido a la controversia en los resultados, en el 2017 Jayedi A et al publicaron un metaanálisis en el cual se incluyeron los cuatro estudios mencionados previamente, observando un incremento en el riesgo de DM2 de 22% en pacientes con el mayor consumo de PRAL (RR 1.22, IC95% 1.09-1.35, p=0.01) y de 23% para NEAP_{estimado} (RR 1.23, IC95% 1.10-1.36, p=0.03). Al realizar el análisis por sexo, la significancia estadística se observó solamente en mujeres⁴⁸.

En pacientes japoneses con diagnóstico de DM2, se observó una mayor prevalencia de síndrome metabólico en aquellos con dietas altas en PRAL (OR 2.22, IC95% 1.04-4.83, p=0.0384) y altas en NEAP_{estimado} (OR 2.61, IC95% 1.25-5.55, p=0.0098)⁴⁹.

Hígado graso no alcohólico

La RI asociada al consumo de dietas ácidas y la consecuente hiperglucemia parece incrementar la inflamación y RI en el hígado, pudiendo ocasionar hígado graso no alcohólico debido al incremento en la disponibilidad de ácidos grasos libres⁵. Krupp D et al observaron un incremento en las concentraciones de alanina aminotransferasa (ALT) y mayores puntajes en el índice de esteatosis hepática e índice de hígado graso en mujeres adolescentes con dietas altas en PRAL. Dicha asociación no se observó en los hombres participantes⁵⁰. En adultos asiáticos, Chan R et al reportaron una asociación positiva entre el NEAP_{estimado} y la infiltración de grasa en hígado, asociación no observada con el PRAL⁵¹.

Enfermedad renal crónica

Dietas con alta carga ácida ocasionan un incremento en la producción de amonio en las células tubulares, cuyo objetivo es neutralizar la carga de hidrogeniones, provocando hipertrofia tubular e hiperfiltración glomerular (incremento en la tasa de filtrado glomerular (TFG)), la cual es considerada una etapa temprana y reversible de la enfermedad renal crónica (ERC). El incremento en las concentraciones intratubulares de hidrogeniones se acompaña de un incremento en la producción de endotelina-1, angiotensina II y aldosterona, sustancias que estimulan la producción de factores pro-fibróticos, ocasionando una disminución en la TFG cuando la alimentación ácida se mantiene por tiempos prolongados¹⁶.

So R et al reportaron un incremento en la TFG (hiperfiltración) asociado al consumo de dietas altas en PRAL, tras evaluar a una muestra de 123 169 adultos en Corea⁵². En el 2014, Banerjee T et al reportaron mayor incidencia de marcadores de daño renal (tasa de incidencia de albuminuria 57% mayor y 37% mayor en TFG disminuida) en individuos con dietas altas en NEAP_{estimado}, tras evaluar a una muestra de 12 293 pacientes estadounidenses⁵³. Recientemente, este mismo grupo de investigadores reportó una mayor prevalencia de albuminuria

y TFG disminuida en individuos con dietas altas en PRAL tras un análisis transversal de 3 257 pacientes afroamericanos⁵⁴. Rebholz CM et al dieron seguimiento durante 21 años a una cohorte compuesta por 15 055 adultos estadounidenses, en quienes estimaron el PRAL y el NEAP_{estimado} y evaluaron su relación con la incidencia de ERC, observando una incidencia 13% mayor en aquellos individuos con el mayor consumo de PRAL y de 14% en el mayor consumo de NEAP_{estimado}⁵⁵. Estos mismos hallazgos fueron replicados por Ko BJ et al en el 2017, quienes en un estudio transversal evaluaron el NEAP_{estimado} y la función renal en una población de 1369 adultos coreanos⁵⁶.

Una vez desarrollado el daño renal, dietas altas en carga ácida ocasionan una progresión más acelerada de la enfermedad, incrementando el riesgo de enfermedad renal crónica terminal (ERCT), según lo observado por Banerjee T et al, quienes dieron seguimiento durante 14 años a una muestra de pacientes con ERC, evaluando el NEAP_{estimado} y el tiempo transcurrido previo al inicio de terapia renal sustitutiva, identificando una progresión más acelerada a ERCT (OR 3.04, IC95%1.58-5.86, $p < 0.05$) en aquellos pacientes con dietas altas en NEAP_{estimado}⁵⁷.

En pacientes diagnosticados con ERC, dietas altas en PRAL y NEAP_{estimado} se asocian de forma inversa con las concentraciones séricas de bicarbonato y con descontrol glucémico, mayores cifras de tensión arterial sistólica y mayores concentraciones de triglicéridos, pudiendo afectar de forma significativa los desenlaces clínicos^{58,59}.

Litiasis renal

En respuesta a la AM, el riñón incrementa la reabsorción de citrato en los túbulos renales e incrementa la excreción de fósforo, cloro y sodio en orina, disminuyendo la excreción de citrato (hipocitraturia), acidificando el pH urinario. Dichos cambios en la composición urinaria incrementa el riesgo de formación de litos renales^{13,60,61}. Trinchieri A et al evaluaron el PRAL y NEAP_{estimado} en una muestra de 123 individuos formadores de litos y 123 individuos controles, reportando un mayor riesgo de formación en aquellos con mayor PRAL y NEAP_{estimado}⁶². Estos mismos hallazgos fueron reportados por Ferraro PM et al, quienes analizaron la relación entre el NEAP_{estimado} y la incidencia de litiasis renal en tres cohortes (Health Professionals Follow-Up Study, Nurses Health Study I y Nurses Health Study II)⁶³.

Enfermedad cardiovascular y mortalidad

Las complicaciones asociadas a la AM, como RI, DM2, HTA, ERC, entre otras, son consideradas factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. De forma independiente, las dietas con PRAL elevado se asocian a un mayor riesgo cardiovascular (ASCVD >10% en 10 años o Framingham >20% en el mismo periodo de tiempo), según lo reportado por Han E et al, tras analizar el PRAL en una muestra de 11 601 pacientes en Corea⁶⁴. A la fecha, es el único estudio epidemiológico publicado que evalúa la asociación entre riesgo cardiovascular y carga ácida de la dieta.

Las enfermedades cardiovasculares representan hoy en día la principal causa de mortalidad a nivel mundial⁶⁵. Considerando las complicaciones de las dietas con carga ácida elevada,

se ha evaluado la posible asociación del PRAL con la mortalidad en dos estudios; Huston HK et al no observaron asociación tras evaluar el NEAP_{estimado} en un total de 16 906 pacientes estadounidenses⁶⁶, mientras que Akter S et al, al analizar en una cohorte de 92 478 japoneses la asociación entre el PRAL y NEAP_{estimado} con la mortalidad, reportan un incremento de 13% en la mortalidad general y 16% en mortalidad de tipo cardiovascular en los individuos con PRAL elevado, con riesgos similares al analizar el NEAP_{estimado} (12% para mortalidad general y 17% para cardiovascular)⁶⁷.

Aplicaciones clínicas

Conociendo las implicaciones clínicas de la AM de bajo grado, es fundamental el monitoreo del equilibrio ácido base a través de métodos objetivos no invasivos. La medición del pH urinario, obtenido de una muestra al azar, ha mostrado ser un buen marcador del PRAL ($\beta = -0.08$, $p < 0.001$), donde un pH urinario alcalino se asocia al seguimiento de dietas con PRAL negativo⁶⁸ incluso en pacientes con DM2 ($r = -0.24$, $p = 0.002$), reportándose que valores de pH urinario menores de 6.0 se asocian a dietas acidificantes⁶⁹, sugiriéndose realizar cuestionarios de frecuencia de consumo alimentario para la cuantificación de la carga ácida y la posterior implementación de estrategias dietéticas.

El consumo de proteínas de origen vegetal versus origen animal podría brindar beneficios, reportándose el incremento en el pH urinario tras 7 días de seguimiento de una dieta vegetariana, mismos efectos observados en pacientes tras seguir este tipo de alimentación solamente 2 o 3 días por semana⁷⁰. La incorporación de lácteos (leche o yogurt) podría ayudar a cubrir el aporte proteico sin impactar la carga ácida, ya que son alimentos con PRAL neutro¹⁶, mientras que la incorporación de frutas se asocia de forma inversa con el NEAP_{estimado}, por lo que la inclusión diaria de este grupo de alimentos puede disminuir la carga ácida de la dieta, evitando aquellas con alto contenido de oxalatos⁷¹.

La disminución en el consumo de productos industrializados con aditivos de fósforo puede ayudar a disminuir la carga ácida, a través de la restricción en el consumo de bebidas carbonatadas, té industrializados, carnes, productos congelados y demás productos con aditivos alimentarios⁷².

El consumo rutinario de agua mineral o bebidas adicionadas con bicarbonato ha mostrado efectos benéficos en el incremento del pH urinario, como lo muestran en sus estudios Siener R et al, quienes dieron a beber 1.4 L de agua mineral al día (3388 mg/L de bicarbonato, 232 mg/L de calcio y 337 mg/L de magnesio)⁷³, Heil DP, quien dio a beber a libre demanda agua mineral rica en calcio, potasio, magnesio y selenio durante 2 semanas⁷⁴ y Day RO et al, al proporcionar 1.5-1.8 L/día de agua enriquecida con 650 mg/L de bicarbonato y 120 mg/L de magnesio⁷⁵.

En pacientes con ERC, otra de las estrategias utilizadas para aminorar la AM es la suplementación de bicarbonato de sodio vía oral, a dosis de 600 mg/tres veces al día durante 1 año, observando un incremento en las concentraciones séricas de bicarbonato y una disminución en la caída de la función renal en el grupo suplementado⁷⁶. Esta estrategia no ha sido evaluada en la AM de bajo grado no asociada a ERC.

Tabla 2 – PRAL estimado para 100 g de alimento

Alimento	Proteína	Fósforo	Potasio	Magnesio	Calcio	PRAL
BEBIDAS						
Cerveza	0.46	14	27	6	4	0.0
Refresco de Limón	0.05	0	1	1	2	0.0
Coca Cola	0	9	5	0	1	0.2
Cocoa con leche	3.5	105	197	23	114	-0.6
Café molido	0.3	3	50	4	2	-0.9
Infusión de frutos	0	0	167	0	0	-3.5
Té verde	0	0	15	1	0	-0.3
Agua Mineral	0	0	2	11	33	-0.8
Jugo de naranja	0.7	17	200	11	11	-3.7
Vino tinto	0.07	23	127	12	8	-2.2
Vino Blanco	0.07	18	71	10	9	-1.2
ACEITES Y GRASAS						
Mantequilla	3.21	85	135	10	115	0.1
Margarina	0.23	7	51	1	6	-0.8
Aceite de olivo	0	0	1	0	1	0.0
Aceite de semilla de girasol	0	0	0	0	0	0.0
OLEAGINOSAS						
Avellanas	14.95	290	680	163	114	-1.9
Cacahuates	25.8	376	705	168	92	6.2
Pistaches	20.16	490	1025	121	105	2.0
Almendras	20.96	471	713	279	268	2.0
Nueces	24.06	513	523	201	61	13.8
PRODUCTOS DE ORIGEN ANIMAL						
Bacalao	22.86	521	427	38	52	19.8
Mejillones	23.8	285	268	37	33	15.2
Salmón	26.48	305	436	36	11	14.0
Sardinias en aceite	24.62	490	397	39	382	15.9
Camarones	23.98	237	259	39	70	13.2
Carne de Res	25.25	179	271	19	23	12.5
Carne de pollo	29.8	214	245	27	14	16.5
Salchicha de cerdo	15.27	130	283	15	12	5.8
Carne de cerdo	26.83	263	352	22	14	14.7
Huevo entero	13.61	215	152	13	162	9.0
Clara de huevo	10.9	15	163	11	7	2.1
Yema de huevo	15.86	390	109	5	129	18.1
CEREALES Y LEGUMINOSAS						
Arroz Integral	2.74	103	86	39	3	2.3
Arroz Blanco	2.69	43	35	12	10	1.7
Espagueti blanco	0.66	14	117	11	21	-2.2
Papas	2.1	75	544	27	10	-8.5
Tortilla maíz	6.6	232.5	152.4	66	161.7	4.8
Tortilla de Harina	9.66	210	100	21	205	7.2
Frijoles	9.31	100	646	54	52	-7.4
Lentejas	9.02	180	369	36	19	2.1
Garbanzo	8.86	168	291	48	49	2.6
Soya	12.35	158	539	60	145	-2.9
Haba	7.6	125	268	43	36	1.1
LÁCTEOS						
Crema	2.44	76	125	10	101	-0.2
Queso cottage	11.12	159	104	8	83	7.9
Queso Fresco	18.09	385	129	24	566	12.4
Gouda	24.94	546	121	29	700	20.0
Parmesano	28.42	627	180	34	853	21.4
Leche entera	3.15	84	132	10	113	0.2
Leche descremada	3.37	101	156	11	122	0.2
Yogurt Griego	10.19	135	141	11	110	5.3

Tabla 2 (continuación)

Alimento	Proteína	Fósforo	Potasio	Magnesio	Calcio	PRAL
VEGETALES						
Espárragos	2.4	54	224	14	23	-2.2
Brócoli	2.38	67	293	21	40	-3.6
Zanahoria cruda	0.93	35	320	12	33	-5.7
Coliflor	1.84	32	142	9	16	-1.3
Apio	0.69	24	260	11	40	-5.0
Pepino	0.65	24	147	13	16	-2.4
Berenjena	0.83	15	123	11	6	-2.0
Espinaca cruda	2.86	49	558	79	99	-11.8
Tomate	0.88	24	237	11	10	-4.1
Kale	2.92	55	348	33	254	-8.0
Lechuga	1.23	30	247	14	33	-4.3
Champiñones	2.5	120	448	9	18	-4.2
Cebollas	1.1	29	146	10	23	-2.0
Quelites	1.49	37	488	67	78	-10.9
FRUTAS						
Manzana	0.26	11	107	5	6	-1.9
Plátano	1.09	22	358	27	5	-6.9
Uvas	0.72	20	191	7	10	-3.2
Kiwi	1.14	34	312	17	34	-5.6
Limón	1.1	16	138	8	26	-2.3
Mango	0.82	14	168	10	11	-3.0
Naranja	0.94	14	181	10	40	-3.6
Fresas	0.67	24	153	13	16	-2.5
Sandía	0.61	11	112	10	7	-2.0
Cereza	0.4	11	146	18	12	-3.1

Basado en USDA Food Composition Databases, EU.

Para el cálculo del PRAL se requiere la utilización de un cuestionario de frecuencia alimentaria o bien de diarios de alimentos, estimando el consumo de los micronutrientes de interés. En caso de no contar un software para el procesamiento de dichas herramientas, se sugiere la incorporación de alimentos con PRAL neutro o negativo, utilizando tablas de PRAL para porciones de alimentos (tabla 2).

Discusión

La evidencia del NEAP_{estimado} y del PRAL disponible a la fecha sugiere una relación directa con el desarrollo de complicaciones metabólicas, entre ellas un incremento en el catabolismo muscular mediado por una disminución en la sensibilidad a la insulina, disminuyendo también el anabolismo muscular. Dichos cambios incrementan la pérdida de masa muscular en la tercera edad, pudiendo influir en el desarrollo de fragilidad y de sus complicaciones^{17,19,20}.

Dietas con carga ácida elevada se asocian a un incremento en la resorción ósea, ocasionando una disminución en la densidad ósea, sin embargo, los resultados de los estudios son controversiales, además de utilizar diferentes indicadores de carga ácida (PRAL_{urinario}, PRAL en dieta y NEAP_{estimado})²⁸⁻³¹.

El hipercortisolismo y la RI son factores de riesgo para el desarrollo de HTA, documentándose una relación positiva entre PRAL y NEAP_{estimado} con las cifras de tensión arterial sistólica en personas normotensas^{33,36,38,39}, sin embargo el efecto en la incidencia de HTA resulta controversial, ya que hay discrepancia entre los resultados publicados a la fecha³⁷.

La AM de bajo grado ocasionada por dietas con PRAL y NEAP_{estimado} elevados incrementan la producción de cortisol, el cual ocasiona RI por diversos mecanismos⁴², incrementando con ello el riesgo de DM2 a largo plazo, según lo reportado en estudios transversales y cohortes con tamaños muestrales variados^{44,45,48}. En mujeres embarazadas, dicha alimentación incrementa el riesgo de DMG según lo reportado en un estudio de casos y controles⁴³.

Dietas con PRAL y NEAP_{estimado} elevados pueden influir en el desarrollo de hígado graso no alcohólico, el cual puede explicarse por el incremento en la liberación de ácidos grasos producto de la RI, sin embargo, sólo 2 estudios han evaluado dicha asociación con resultados poco contundentes^{50,51}.

La DM2 y la HTA son las principales causas de ERC. De manera independiente, el consumo a corto y largo plazo de dietas con carga ácida elevadas medidos a través de los distintos indicadores parece tener un impacto negativo en la salud renal, incrementando la TFG de manera temprana (fenómeno de hiperfiltración) como mecanismo adaptativo para incrementar la excreción de ácidos⁵², lo cual favorece el desarrollo de fibrosis renal cuando esto se presenta de forma crónica, al incrementarse la producción de algunos factores pro-fibroticos, llevando al paciente al desarrollo de ERC^{53,55,56} y progresión acelerada a ERCT⁵⁷ por un aumento en la fibrosis intersticial y atrofia tubular. La litiasis renal es otra complicación de la AM de bajo grado, al verse incrementada la excreción de fósforo y calcio en orina, favoreciendo la reabsorción tubular de citrato y disminuyendo su excreción en orina, con el consecuente cambio en el pH urinario. Estos cambios en la composición y pH urinario incrementan

la formación de complejos calcio-oxalato y calcio-fosfato, incrementando el riesgo de formación de litos renales^{62,63}.

La DM2, HTA y ERC son enfermedades crónicas que incrementan el riesgo cardiovascular. Siendo la carga ácida de la dieta un determinante de las tres condiciones, se ha evaluado la asociación del PRAL y el NEAP_{estimado} con la incidencia de enfermedad cardiovascular⁶⁴ y tasas de mortalidad general y cardiovascular, documentándose una mayor incidencia y mayores tasas de mortalidad en los individuos con dietas altas en ambos indicadores⁶⁷. Respecto a la mortalidad, Huston HK et al no observaron una asociación entre carga ácida y mayor riesgo⁶⁶.

Si bien existe evidencia contundente respecto a los efectos a largo plazo de dietas con carga ácida elevada, existe un vacío en la literatura del impacto de la dieta con carga ácida baja o que aporte residuo alcalino. Al respecto, consideramos que dados los procesos metabólicos corporales generan una importante carga de hidrogeniones y además existe una siempre activa compensación ventilatoria del pH sanguíneo, el aporte alcalino de la dieta no representa un mecanismo generador o de mantenimiento de alcalosis o sus complicaciones metabólicas.

Algunos autores han sugerido la implementación de dietas vegetarianas como estrategia para aminorar la acidosis metabólica, a lo que es importante señalar que no sólo las carnes rojas o productos de origen animal son los determinantes de la carga ácida de la dieta, debiendo considerar que dichos alimentos son una fuente importante de aminoácidos esenciales, según lo descrito por Mafrá D y colaboradores⁷⁷, por lo que este tipo de dietas sin supervisión profesional pueden comprometer el aporte de dichos aminoácidos, promoviendo el desarrollo de patologías carenciales y afectando el anabolismo proteico, volviéndose fundamental el profesionalista de la nutrición en la prescripción de este tipo de abordajes.

Conclusiones

Según la literatura, el tipo de dieta puede afectar profundamente al cuerpo al proporcionar precursores de ácido o bases. Dietas con carga ácida elevada tienen por consecuencia cambios en el equilibrio ácido base, reportándose una asociación entre la acidosis metabólica de bajo grado con el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles. La implementación de estrategias orientadas a disminuir la carga ácida de la dieta a través de intervenciones nutricionales puede impactar de manera positiva en el estado de salud.

Puntos clave

- El perfil de micronutrientes de la dieta determina la producción de precursores de ácidos y bases en el organismo, impactando en el equilibrio ácido base.
- La producción neta de ácido puede ser estimada a través de la carga ácida de la dieta utilizando modelos matemáticos que consideran el consumo de calcio, magnesio, proteína, fósforo y potasio en la dieta habitual.
- El consumo de dietas con cargas ácidas positivas ocasiona acidosis metabólica de bajo grado, la cual se ha asociado al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles,

como diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica, litiasis renal, hígado graso no alcohólico, entre otras complicaciones.

Conflicto de intereses

Sin conflictos por declarar.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nefro.2018.10.005](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.005).

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388:1659-724. doi:10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
2. Centers for Disease Control, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Physical activity and good nutrition: essential elements to prevent chronic diseases and obesity 2003. *Nutr Clin Care* 2003; 6:135-8.
3. Ayers P, Warrington L. Diagnosis and treatment of simple acid-base disorders. *Nutr Clin Pract*. 2008;23:122-7, <http://dx.doi.org/10.1177/0884533608314534>.
4. Ayers P, Dixon C. Simple acid-base tutorial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36:18-23, <http://dx.doi.org/10.1177/0148607111429794>.
5. Carnauba RA, Baptistella AB, Paschoal V, Hübscher GH. Diet-Induced Low-Grade Metabolic Acidosis and Clinical Outcomes: A Review. *Nutrients*. 2017;9, <http://dx.doi.org/10.3390/nu9060538>.
6. Remer T. Influence of nutrition on acid-base balance—metabolic aspects. *Eur J Nutr*. 2001;40:214-20.
7. Remer T. Influence of diet on acid-base balance. *Semin Dial*. 2000;13:221-6.
8. Frassetto LA, Lanham-New SA, Macdonald HM, Remer T, Sebastian A, Tucker KL, et al. Standardizing terminology for estimating the diet-dependent net acid load to the metabolic system. *J Nutr*. 2007;137:1491-2, <http://dx.doi.org/10.1093/jn/137.6.1491>.
9. Frassetto LA, Todd KM, Morris RC, Sebastian A. Estimation of net endogenous noncarbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:576-83, <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/68.3.576>.
10. Remer T, Manz F. Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. *Am J Clin Nutr*. 1994;59:1356-61, <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/59.6.1356>.
11. Parmenter BH, Slater GJ, Frassetto LA. Accuracy and precision of estimation equations to predict net endogenous acid excretion using the Australian food database. *Nutr Diet*. 2017;74:308-12, <http://dx.doi.org/10.1111/1747-0080.12324>.
12. Remer T, Dimitriou T, Manz F. Dietary potential renal acid load and renal net acid excretion in healthy, free-living children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1255-60, <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1255>.
13. Adeva MM, Souto G. Diet-induced metabolic acidosis. *Clin Nutr*. 2011;30:416-21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2011.03.008>.

14. Passey C. Reducing the Dietary Acid Load: How a More Alkaline Diet Benefits Patients With Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 2017;27:151–60, <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2016.11.006>.
15. Cupisti A, D'Alessandro C, Gesualdo L, Cosola C, Gallieni M, Egidi MF, et al. Non-Traditional Aspects of Renal Diets: Focus on Fiber Alkali and Vitamin K1 Intake. *Nutrients.* 2017;9, <http://dx.doi.org/10.3390/nu9050444>.
16. Rodrigues Neto Angélo L, Arces de Souza GC, Almeida Romão E, Garcia Chiarello P. Alkaline Diet and Metabolic Acidosis: Practical Approaches to the Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2017.10.006>.
17. Robey IF. Examining the relationship between diet-induced acidosis and cancer. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9:72, <http://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-9-72>.
18. Esche J, Shi L, Sánchez-Guijo A, Hartmann MF, Wudy SA, Remer T. Higher diet-dependent renal acid load associates with higher glucocorticoid secretion and potentially bioactive free glucocorticoids in healthy children. *Kidney Int.* 2016;90:325–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.033>.
19. Incollingo Rodriguez AC, Epel ES, White ML, Standen EC, Seckl JR, Tomiyama AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;62:301–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.08.014>.
20. Simmons PS, Miles JM, Gerich JE, Haymond MW. Increased proteolysis: An effect of increases in plasma cortisol within the physiologic range. *J Clin Invest.* 1984;73:412–20, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI111227>.
21. Caso G, Garlick PJ. Control of muscle protein kinetics by acid-base balance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8:73–6.
22. Welch AA, MacGregor AJ, Skinner J, Spector TD, Moayyeri A, Cassidy A. A higher alkaline dietary load is associated with greater indexes of skeletal muscle mass in women. *Osteoporos Int.* 2013;24:1899–908, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2203-7>.
23. Chan R, Leung J, Woo J. Association Between Estimated Net Endogenous Acid Production and Subsequent Decline in Muscle Mass Over Four Years in Ambulatory Older Chinese People in Hong Kong: A Prospective Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70:905–11, <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glu215>.
24. Faure AM, Fischer K, Dawson-Hughes B, Egli A, Bischoff-Ferrari HA. Gender-specific association between dietary acid load and total lean body mass and its dependency on protein intake in seniors. *Osteoporos Int.* 2017;28:3451–62, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4220-z>.
25. Kataya Y, Murakami K, Kobayashi S, Suga H, Sasaki S, Group TTS of W on D and HS. Higher dietary acid load is associated with a higher prevalence of frailty, particularly slowness/weakness and low physical activity, in elderly Japanese women. *Eur J Nutr* 2017;1-12. doi:10.1007/s00394-017-1449-4.
26. Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13:423–36.
27. Cao JJ. High Dietary Protein Intake and Protein-Related Acid Load on Bone Health. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15:571–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s11914-017-0408-6>.
28. Alexy U, Remer T, Manz F, Neu CM, Schoenau E. Long-term protein intake and dietary potential renal acid load are associated with bone modeling and remodeling at the proximal radius in healthy children. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:1107–14, <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/82.5.1107>.
29. Remer T, Manz F, Alexy U, Schoenau E, Wudy SA, Shi L. Long-term high urinary potential renal acid load and low nitrogen excretion predict reduced diaphyseal bone mass and bone size in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2861–8, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1005>.
30. Esche J, Johner S, Shi L, Schönau E, Remer T. Urinary Citrate, an Index of Acid-Base Status, Predicts Bone Strength in Youths and Fracture Risk in Adult Females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:4914–21, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2677>.
31. Jia T, Byberg L, Lindholm B, Larsson TE, Lind L, Michaëlsson K, et al. Dietary acid load, kidney function, osteoporosis, and risk of fractures in elderly men and women. *Osteoporos Int.* 2015;26:563–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2888-x>.
32. Jonge EAL, de, Koromani F, Hofman A, Uitterlinden AG, Franco OH, Rivadeneira F, et al. Dietary acid load, trabecular bone integrity, and mineral density in an ageing population: the Rotterdam study. *Osteoporos Int.* 2017;28:2357–65, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4037-9>.
33. Krupp D, Shi L, Remer T. Longitudinal relationships between diet-dependent renal acid load and blood pressure development in healthy children. *Kidney Int.* 2014;85:204–10, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.331>.
34. Esche J, Krupp D, Mensink GBM, Remer T. Dietary Potential Renal Acid Load Is Positively Associated with Serum Uric Acid and Odds of Hyperuricemia in the German Adult Population. *J Nutr.* 2018;148:49–55, doi:10.1093/jn/nxx003.
35. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE.* 2014;9:e114259, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0114259>.
36. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Diet-dependent net acid load and risk of incident hypertension in United States women. *Hypertension.* 2009;54:751–5, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.135582>.
37. Engberink MF, Bakker SJL, Brink EJ, van Baak MA, van Rooij FJA, Hofman A, et al. Dietary acid load and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1438–44, <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.022343>.
38. Akter S, Eguchi M, Kurotani K, Kochi T, Pham NM, Ito R, et al. High dietary acid load is associated with increased prevalence of hypertension: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition.* 2015;31:298–303, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.07.007>.
39. Krupp D, Esche J, Mensink GBM, Klenow S, Thamm M, Remer T. Dietary Acid Load and Potassium Intake Associate with Blood Pressure and Hypertension Prevalence in a Representative Sample of the German Adult Population. *Nutrients.* 2018;10, <http://dx.doi.org/10.3390/nu10010103>.
40. Tielemans MJ, Erler NS, Franco OH, Jaddoe VVW, Steegers EAP, Kieft-de Jong JC. Dietary acid load and blood pressure development in pregnancy: The Generation R Study. *Clin Nutr.* 2018;37:597–603, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.201701.013>.
41. Williams RS, Kozan P, Samocha-Bonet D. The role of dietary acid load and mild metabolic acidosis in insulin resistance in humans. *Biochimie.* 2016;124:171–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2015.09.012>.
42. Akter S, Eguchi M, Kuwahara K, Kochi T, Ito R, Kurotani K, et al. High dietary acid load is associated with insulin resistance: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Clin Nutr.* 2016;35:453–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.03.008>.
43. Saraf-Bank S, Tehrani H, Haghghatdoost F, Moosavian SP, Azadbakht L. The acidity of early pregnancy diet and risk of gestational diabetes mellitus. *Clin Nutr.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.020>.

44. Fagherazzi G, Vilier A, Bonnet F, Lajous M, Balkau B, Boutron-Ruault M-C, et al. Dietary acid load and risk of type 2 diabetes: the E3N-EPIC cohort study. *Diabetologia*. 2014;57:313-20, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-013-3100-0>.
45. Kieft-de Jong JC, Li Y, Chen M, Curhan GC, Mattei J, Malik VS, et al. Diet-dependent acid load and type 2 diabetes: pooled results from three prospective cohort studies. *Diabetologia*. 2017;60:270-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4153-7>.
46. Xu H, Jia T, Huang X, Risérus U, Cederholm T, Arnlöv J, et al. Dietary acid load, insulin sensitivity and risk of type 2 diabetes in community-dwelling older men. *Diabetologia*. 2014;57:1561-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-014-3275-z>.
47. Akter S, Kurotani K, Kashino I, Goto A, Mizoue T, Noda M, et al. High Dietary Acid Load Score Is Associated with Increased Risk of Type 2 Diabetes in Japanese Men: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *J Nutr*. 2016;146:1076-83, <http://dx.doi.org/10.3945/jn.115.225177>.
48. Jayedi A, Shab-Bidar S. Dietary acid load and risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;23:10-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.12.005>.
49. Iwase H, Tanaka M, Kobayashi Y, Wada S, Kuwahata M, Kido Y, et al. Lower vegetable protein intake and higher dietary acid load associated with lower carbohydrate intake are risk factors for metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes: Post-hoc analysis of a cross-sectional study. *J Diabetes Investig*. 2015;6:465-72, <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12326>.
50. Krupp D, Johner SA, Kalhoff H, Buyken AE, Remer T. Long-term dietary potential renal acid load during adolescence is prospectively associated with indices of nonalcoholic fatty liver disease in young women. *J Nutr*. 2012;142:313-9, <http://dx.doi.org/10.3945/jn.111.150540>.
51. Chan R, Wong VW-S, Chu WC-W, Wong GL-H, Li LS, Leung J, et al. Higher estimated net endogenous Acid production may be associated with increased prevalence of nonalcoholic Fatty liver disease in chinese adults in Hong Kong. *PLoS ONE*. 2015;10:e0122406, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122406>.
52. So R, Song S, Lee JE, Yoon H-J. The Association between Renal Hyperfiltration and the Sources of Habitual Protein Intake and Dietary Acid Load in a General Population with Preserved Renal Function: The KoGES Study. *PLoS ONE*. 2016;11:e0166495, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166495>.
53. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, Tilea A, Saran R, Rios Burrows N, et al. Dietary acid load and chronic kidney disease among adults in the United States. *BMC Nephrol*. 2014;15:137, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-15-137>.
54. Banerjee T, Tucker K, Griswold M, Wyatt SB, Harman J, Young B, et al. Dietary Potential Renal Acid Load and Risk of Albuminuria and Reduced Kidney Function in the Jackson Heart Study. *J Ren Nutr*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2017.12.008>.
55. Rebholz CM, Coresh J, Grams ME, Steffen LM, Anderson CAM, Appel LJ, et al. Dietary Acid Load and Incident Chronic Kidney Disease: Results from the ARIC Study. *Am J Nephrol*. 2015;42:427-35, <http://dx.doi.org/10.1159/000443746>.
56. Ko B-J, Chang Y, Ryu S, Kim EM, Lee MY, Hyun YY, et al. Dietary acid load and chronic kidney disease in elderly adults: Protein and potassium intake. *PLoS ONE*. 2017;12:e0185069, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0185069>.
57. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, Tilea AM, Saran R, Rios-Burrows N, et al. High Dietary Acid Load Predicts ESRD among Adults with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1693-700, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014040332>.
58. Izkler HO, Zelnick L, Ruzinski J, Curtin L, Utzschneider KM, Kestenbaum B, et al. Dietary Acid Load is Associated With Serum Bicarbonate but not Insulin Sensitivity in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr*. 2016;26:93-102, <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2015.08.008>.
59. Haghghatdoost F, Najafabadi MM, Bellissimo N, Azadbakht L. Association of dietary acid load with cardiovascular disease risk factors in patients with diabetic nephropathy. *Nutrition*. 2015;31:697-702, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.11.012>.
60. Trinchieri A, Zanetti G, Currò A, Lizzano R. Effect of potential renal acid load of foods on calcium metabolism of renal calcium stone formers. *Eur Urol* 2001;39 Suppl 2:33-6; discussion 36-37. doi:10.1159/000052556.
61. Vezzoli G, Dogliotti E, Terranegra A, Arcidiacono T, Macrina L, Tavecchia M, et al. Dietary style and acid load in an Italian population of calcium kidney stone formers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:588-93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2015.03.005>.
62. Trinchieri A, Maletta A, Lizzano R, Marchesotti F. Potential renal acid load and the risk of renal stone formation in a case-control study. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67:1077-80, <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2013.155>.
63. Ferraro PM, Mandel EI, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Dietary Protein and Potassium Diet-Dependent Net Acid Load, and Risk of Incident Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1834-44, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01520216>.
64. Han E, Kim G, Hong N, Lee Y, Kim DW, Shin HJ, et al. Association between dietary acid load and the risk of cardiovascular disease: nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15, <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-016-0436-z>.
65. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e67-492, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.1;0000000000000558>.
66. Huston HK, Abramowitz MK, Zhang Y, Greene T, Raphael KL. Net endogenous acid production and mortality in NHANES III. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20:209-15, <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12365>.
67. Akter S, Nanri A, Mizoue T, Noda M, Sawada N, Sasazuki S, et al. Dietary acid load and mortality among Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:146-54, <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.117.152876>.
68. Welch AA, Mulligan A, Bingham SA, Khaw K-T. Urine pH is an indicator of dietary acid-base load, fruit and vegetables and meat intakes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk population study. *Br J Nutr*. 2008;99:1335-43, <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114507862350>.
69. Miki A, Hashimoto Y, Tanaka M, Kobayashi Y, Wada S, Kuwahata M, et al. Urinary pH reflects dietary acid load in patients with type 2 diabetes. *J Clin Biochem Nutr*. 2017;61:74-7, <http://dx.doi.org/10.3164/jcbn.16-118>.
70. Cosgrove K, Johnston CS. Examining the Impact of Adherence to a Vegan Diet on Acid-Base Balance in Healthy Adults. *Plant Foods Hum Nutr*. 2017;72:308-13, <http://dx.doi.org/10.1007/s11130-017-0620-7>.
71. Shea MK, Gilhooly CH, Dawson-Hughes B. Food groups associated with measured net acid excretion in community-dwelling older adults. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71:420-4, <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2016.195>.
72. Osuna Padilla IA, Leal Escobar G, Garza García CA. Manejo nutricional de la hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 2017;37:140-8.

73. Siener R, Jahnen A, Hesse A. Influence of a mineral water rich in calcium, magnesium and bicarbonate on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallization. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:270–6, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601778>.
74. Heil DP. Acid-base balance and hydration status following consumption of mineral-based alkaline bottled water. *J Int Soc Sports Nutr.* 2010;7:29, <http://dx.doi.org/10.1186/1550-2783-7-29>.
75. Day RO, Liauw W, Tozer LM, McElduff P, Beckett RJ, Williams KM. A double-blind, placebo-controlled study of the short term effects of a spring water supplemented with magnesium bicarbonate on acid/base balance, bone metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *BMC Res Notes.* 2010;3:180, <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-3-180>.
76. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2075–84, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008111205>.
77. Mafra D, Borges NA, Cardozo LFM, de F, Anjos JS, Black AP, Moraes C, et al. Red meat intake in chronic kidney disease patients: Two sides of the coin. *Nutrition.* 2018;46:26–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2017.08.015>.