



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**OBESIDAD Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

**Autor: BEATRIZ PELLICER VERCHER**

**Tutor: DOLORES PRIETO OCEJO**

**Convocatoria: FEBRERO 2018**

## RESUMEN

La obesidad es una enfermedad de relevancia mundial que aparece como consecuencia de la combinación de diversas causas ambientales a las que se suma la predisposición genética de los individuos. Cuando se alcanza el estado de obesidad tiene lugar la acumulación de grasa extra y el incremento de la masa corporal total, los cuales van a ser los causantes de una serie de complicaciones y enfermedades graves.

En primer lugar, y como principal desencadenante del resto de complicaciones, se va a producir un desequilibrio hormonal que altera el control del consumo y gasto energético. Además, se producirán alteraciones vasculares y hemodinámicas que desencadenarán hipertensión. La hipertensión será el síntoma precursor de diversas enfermedades cardiovasculares así como de la instauración de la enfermedad renal.

A pesar de que la obesidad y la enfermedad renal sean dos condiciones patológicas independientes, las probabilidades de que una persona obesa tenga alterada la función renal son muy elevadas ya que en muchos casos estos pacientes presentan un estado hipertensivo. La hipertensión afecta especialmente al riñón ya que es un órgano muy vascular y necesita un gran aporte sanguíneo para realizar sus funciones; como consecuencia de la hipertensión, el riñón tratará de contrarrestarla con una serie de cambios maladaptativos que a largo plazo no serán suficientes para mantener unas funciones normales. De este modo, aunque la obesidad no sea el desencadenante de la instauración de la enfermedad renal sí que será la causante del avance de la misma, y en la actualidad se considera un factor de riesgo para la enfermedad renal independiente de diabetes, hipertensión y otras comorbilidades.

Por otro lado, la acumulación de grasa en la zona abdominal tendrá un papel importante en los procesos de resistencia a la insulina y en la alteración de varias rutas metabólicas, especialmente de las del metabolismo lipídico, que tendrá como consecuencia la instauración de un síndrome metabólico en una gran parte de la población obesa. Una vez instaurado el síndrome metabólico, se van a desarrollar una serie de enfermedades graves como pueden ser la diabetes mellitus, la dislipemia o las enfermedades cardiovasculares.

Finalmente, en las personas obesas existe un incremento en la producción de moléculas reactivas de oxígeno y nitrógeno, responsables de instaurar un estrés oxidativo en el organismo del individuo. Estas moléculas son especialmente dañinas para el riñón y su efecto se sumaría a las alteraciones anteriormente expuestas.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad se considera en la actualidad una enfermedad crónica y compleja que tiene un importante impacto negativo en la salud humana. El exceso de grasa corporal y sus consecuencias metabólicas constituyen una epidemia mundial.

En los últimos 30 años se ha producido un incremento notable en la incidencia de la obesidad en la población en niños, adolescentes y adultos. La obesidad casi se ha triplicado en todo el mundo desde 1975, y en 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales más de 650 millones eran obesos (1). Esto supone un problema de salud pública con consecuencias tales como un incremento en la morbilidad, la mortalidad y los costes sanitarios.

El incremento de la prevalencia de la obesidad es paralelo al incremento de la prevalencia de otras enfermedades consideradas comorbilidades incluyendo la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, el hígado graso e hiperlipidemias. Diversos estudios en los últimos años han demostrado que la obesidad no solo es un factor de riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) independiente de otros factores como son la diabetes y la hipertensión, sino que además acelera la enfermedad (2).

## OBJETIVOS

Por lo expuesto anteriormente, el objetivo de este trabajo ha sido analizar las consecuencias más relevantes que tiene la obesidad en el organismo para comprender la instauración de la enfermedad renal y el avance de la misma en los individuos obesos. Para ello, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas al estudio de la obesidad y la enfermedad renal que han sido publicadas en la base de datos PubMed.

## **1. La obesidad como enfermedad: causas**

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos (Kg) por el cuadrado de su talla en metros. En el caso de los adultos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso y la obesidad como se indica a continuación (1):

- Sobrepeso:  $IMC \geq 25$ .
- Obesidad:  $IMC \geq 30$ .

Los factores ambientales que contribuyen a un incremento en la incidencia de la obesidad están relacionados con un estilo de vida sedentario o un aumento en el consumo de alimentos con alto contenido en grasas e hipercalóricos, entre otros (3).

La obesidad no aparece únicamente en individuos con una dieta poco saludable y/o inactividad física; además, entran en juego otros factores como la variabilidad genética, el entorno en el que se encuentra el individuo y los procesos metabólicos del mismo. Es decir, la complejidad de la obesidad radica en que está producida por una serie de factores que van más allá del control del individuo. A partir de 2013, la Asociación Médica Americana estableció que la obesidad era, además de un problema de salud pública, una enfermedad. Gracias a esto la sociedad médica y farmacéutica ha podido centrarse en poner los medios para manejar el aumento de la incidencia ya que ha comenzado a tratarse como lo que es, una enfermedad grave (3).

Han sido identificados muchos genes como potenciales factores de riesgo que actúan, posiblemente, en combinación. Además, se conocen cerca de 200 mutaciones simples en genes que codifican, por ejemplo, para la leptina o para su receptor. Por otro lado, los factores epigenéticos (cambios en el DNA y en el RNA) se modifican en función de la dieta y la actividad física. Aparte, se consideran factores de riesgo algunas enfermedades neuroendocrinas como hipotiroidismo, enfermedad de Cushing o déficit de la hormona de crecimiento (3).

El encargado de controlar el consumo y gasto energético a través de la ingesta de comida para alcanzar la homeostasis energética es el hipotálamo. Éste es capaz de integrar la información hormonal de la periferia y enviarla al sistema nervioso central (SNC) para controlar así el apetito. La hormona principal en el control del apetito es la leptina, la cual es segregada por el tejido adiposo, principalmente por el blanco. La cantidad circulante de leptina es proporcional a la cantidad de grasa corporal. En condiciones normales, cuando se produce un aumento de grasa en el organismo, la leptina actúa sobre el hipotálamo para disminuir el apetito y aumentar el metabolismo basal. Cuando los niveles de leptina son bajos a consecuencia de niveles bajos de grasa en el organismo, ésta viaja hacia el hipotálamo para inducir el consumo de energía y disminuir el gasto de la misma. En las personas obesas aumenta la secreción de leptina llegando a alcanzarse valores cuatro veces mayores que en los no obesos, lo cual refleja un estado de *resistencia a la leptina*. Es decir, la hormona está presente pero no es capaz de actuar, de modo que no se lleva a cabo un buen control homeostático del apetito por parte del hipotálamo. Esto se traduce en que no se disminuye el consumo energético ni se estimula el gasto del mismo, así que la persona no experimenta sensación de saciedad. También ha sido demostrado que la depresión, la ansiedad o el estrés tienen efectos negativos en la regulación del control del apetito y ello propicia el desarrollo de obesidad (3).

Las consecuencias en la salud de la cantidad excesiva de grasa corporal están especialmente relacionadas con la disposición disfuncional de la grasa, principalmente en la zona abdominal, lo cual está significativamente asociado a la mortalidad.

El tejido adiposo subcutáneo en un balance positivo de calorías, puede provocar una hipertrofia en los adipocitos, incrementándose los ácidos grasos circulantes. Todo ello conllevaría a una lipotoxicidad ya que los lípidos acabarían depositándose en tejidos y órganos no adiposos como hígado, músculo o páncreas. Las respuestas endocrinas e inmunes que se generarían podrían estar directamente relacionadas con el sistema cardiovascular o interaccionar con otros sistemas corporales. En caso de que estos lípidos no migraran a otros órganos, se producirían de manera indirecta factores de riesgo ateroscleróticos tales como diabetes, hipertensión o dislipemia (4).

## 2. Obesidad, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular

El exceso de grasa corporal que se deposita, particularmente, en la zona del tronco y el abdomen es el principal precursor de la resistencia a la insulina y de un conjunto de comorbilidades que acabarán constituyendo un síndrome metabólico. La aparición de complicaciones metabólicas no sigue un patrón uniforme en todas las personas que presentan obesidad; es más, puede aparecer también en personas con un IMC bajo o con un bajo contenido en la grasa corporal. De hecho, según la “*National Health and Nutrition Examination Survey*”, un 32% de la población obesa no presenta síndrome metabólico (4).

Centrando la atención en la distribución abdominal del exceso de grasa corporal y en la disfunción de la misma se podría ayudar al estudio de una serie de marcadores metabólicos de riesgo para el metabolismo lipídico, pudiendo conocer así los desencadenantes de las consecuencias más inmediatas como son la Diabetes Mellitus tipo 2 o la enfermedad cardiovascular.

Los métodos utilizados para determinar la obesidad en una persona son, principalmente, el IMC y la circunferencia de la cintura. El problema es que no se puede establecer una regla general con estos parámetros a la hora de determinar las alteraciones metabólicas que puedan surgir en un paciente. Es decir, la susceptibilidad de experimentar las diferentes alteraciones metabólicas es muy variable entre unas personas y otras. Es por ello que se ha hecho mayor hincapié en tratar de identificar cuáles son las alteraciones metabólicas en cuanto a lípidos y glucosa derivadas de esta disfunción en el tejido adiposo (4).

Cuando se pierde el equilibrio calórico y la ingesta es superior al consumo de dichas calorías, aumenta la síntesis de triglicéridos en los adipocitos y disminuye la lipólisis. En un tejido adiposo normal, se garantizaría el incremento de la grasa corporal para contrarrestar el exceso calórico, evitándose así la aparición de alteraciones metabólicas. En el caso de un tejido adiposo disfuncional, ante una dieta rica en grasas, se produce alteración en la regulación de la expresión de la glicoproteína ENPP1, viéndose aumentada por la adipogénesis. Esto se asocia a cambios significativos en la maduración de los adipocitos y en el almacenamiento de triglicéridos. La sobreexpresión de la ENPP1, motivada por la adipogénesis, es lo que produce una disminución en la captación de glucosa (resistencia a la insulina) y en el almacenamiento de lípidos (4).

De modo que, al verse incrementados los niveles de glucosa y triglicéridos libres, es cuando el paciente presenta sobrepeso y síndrome metabólico. Una vez instaurado este síndrome metabólico va a manifestarse ante el mínimo exceso calórico, incluso aunque no sea evidente el aumento de peso. Esto explicaría por qué pacientes delgados presentan el metabolismo alterado (4).

El hecho de presentar el metabolismo de los triglicéridos alterado representa un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de una enfermedad cardiovascular. De hecho, la principal comorbilidad metabólica asociada al exceso de grasa corporal, y en concreto al IMC, es la dislipemia. Además, a este factor de riesgo se suman una serie de variables tales como la edad, el tabaquismo, el IMC, el género, la medicación, la diabetes, la glucemia o la circunferencia de la cintura (4).

#### 2a. Obesidad y resistencia a la insulina

El tejido adiposo controla el metabolismo mediante la regulación de los niveles de ácidos grasos no esterificados, glicerol, citoquinas proinflamatorias, células del sistema inmune (macrófagos y linfocitos), y hormonas como leptina y adiponectina. En un paciente obeso, la producción de la mayoría de estas moléculas está incrementada y puede afectar a la sensibilidad a la insulina a través de varios mecanismos.

En primer lugar, los niveles elevados de ácidos grasos van a competir con la glucosa por sustratos oxidativos, inhibiéndose como consecuencia varios enzimas implicados en la ruta metabólica de la glucólisis. Por otro lado, los metabolitos resultantes del metabolismo de los ácidos grasos, como son las ceramidas o el diacilglicerol, se encuentran también aumentados por lo que se va a producir la fosforilación de la serina y treonina del receptor de insulina, se disminuye la activación de las fosfatidilinositol quinasa (PI-3-quinasa) y se inhibe la cascada de señalización del receptor de insulina (3).

En segundo lugar, el incremento en la secreción de TNF- $\alpha$  e IL-6, conducen a la activación de una cascada de señalización proinflamatoria en el tejido adiposo, el tejido muscular y en el hígado. Esta cascada conlleva la activación del JNK y la inhibición de la quinasa NFk- $\beta$ , desencadenando la fosforilación de IRS-1 e IRS-2 y la transcripción de genes inflamatorios.

Finalmente, los niveles elevados de proteínas como la leptina y los niveles reducidos de adiponectina afectan también a la sensibilidad a la insulina ya que

perjudican la señalización mediada por las PI-3-quinasa, inducen la expresión de la enzima gluconeogénica fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa en el hígado y estimulan la oxidación de los ácidos grasos (3).

### 2b. Obesidad y dislipemia

La dislipemia se caracteriza porque los niveles de triglicéridos y apolipoproteína B se encuentran aumentados en el plasma sanguíneo; en cambio, los de HDL están disminuidos. La resistencia a la insulina que tiene lugar a causa de la obesidad, junto con la grasa visceral lipídicamente activa, es lo que va a desencadenar un incremento en el flujo de ácidos grasos libres en la vena porta, y posteriormente, en el hígado que se verá reflejado como un incremento en la síntesis de triglicéridos. Dada la estrecha relación que existe entre la dislipemia y un proceso aterosclerótico, se puede deducir que los cambios en el metabolismo lipídico desencadenados en una persona obesa van a ser los responsables de contribuir significativamente al incremento del riesgo de mortalidad por una enfermedad cardiovascular (3).

### 2c. Obesidad e hipertensión

La obesidad promueve la hipertensión a través de varios mecanismos. En primer lugar, la obesidad está caracterizada por una alteración hemodinámica debido a que existe una sobrecarga del gasto cardíaco ya que la masa corporal es mucho mayor.

En segundo lugar, aumenta el consumo de sodio ya que está incrementado el consumo de comida, hecho que altera el metabolismo normal del sodio. Además, una mayor reabsorción de sodio combinado con un elevado flujo sanguíneo renal y un incremento en la filtración glomerular conlleva a una serie de cambios renales estructurales y una disfunción que contribuyen a una elevación de la presión arterial.

Además, los cambios hormonales (hiperinsulinemia, hiperleptinemia e hiperaldosteronismo) van a activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona, van a estimular el Sistema Nervioso Simpático y van a disminuir la actividad del Sistema Nervioso Parasimpático.

Finalmente, la disfunción endotelial ligada a la rigidez de la pared vascular, el incremento del estrés oxidativo y el desarrollo de respuestas inflamatorias crónicas es lo que lleva, en última instancia, al daño vascular. Todos estos cambios hormonales y vasculares elevan la presión sanguínea y desencadenan el estado hipertensivo (3).

El hecho de que la obesidad esté tan ligada a otras comorbilidades como la resistencia a la insulina, la diabetes, la hiperglucemia y la hipertensión explica el alto riesgo de desarrollar un evento cardiovascular tal como un infarto, un fallo cardíaco o un derrame cerebral.

Las alteraciones metabólicas a consecuencia de la obesidad suponen un incremento del 44% en el riesgo de una enfermedad coronaria y un 69% en el riesgo de sufrir un derrame cerebral. De todas las alteraciones metabólicas, la hipertensión es la que va a jugar el papel más importante.

Los adultos obesos presentan el doble de probabilidades de desarrollar una enfermedad cardiovascular en comparación con adultos no obesos. Además, una persona adulta y obesa que ya tenía sobrepeso en la infancia o en la adolescencia, tiene más riesgo de desarrollar un evento cardiovascular.

Es decir, una temprana instauración, una larga duración y una obesidad excesiva agravan el riesgo de enfermedad cardiovascular, y por ende, el riesgo de mortalidad por esta causa (3).

### **3. Obesidad y enfermedad renal**

La obesidad es un factor independiente para la enfermedad renal crónica aunque el daño renal puede estar provocado por la diabetes y la hipertensión que se desarrollan en una persona obesa. Además de ser un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad renal, la obesidad es el factor causante del avance de la misma (5).

La obesidad implica un incremento del tejido adiposo, en concreto, de tejido adiposo extra que está alterado, el cual es capaz de segregar una serie de factores circulatorios que van a desencadenar el desarrollo de la patología glomerular (5). La acumulación ectópica de lípidos, es decir, fuera del tejido adiposo, está asociada a una serie de cambios estructurales y funcionales en las células mesangiales, conocidas como podocitos, y en las células del túbulo proximal que desencadenan el desarrollo de glomerulopatías inducidas por un proceso de obesidad como respuesta a la hiperfiltración y la albuminuria (6).

Un incremento en el índice de masa corporal (IMC) produce **microalbuminuria**, la cual puede progresar a proteinuria y a una disminución del aclaramiento. Al instaurarse el daño renal se va a producir una alteración de las funciones renales (5).

El incremento de la masa corporal produce un aumento en el trabajo de las nefronas del riñón (5). De este modo, si se produce un cambio en la masa corporal como consecuencia de un cambio fisiológico natural tal como el embarazo o una alimentación con alto contenido en proteínas, se va a producir un incremento en la tasa de filtración glomerular y en el flujo renal sin causar hipertensión glomerular ya que se trata de una adaptación fisiológica del organismo (6).

En cambio, un paciente obeso presenta mayor superficie corporal para el mismo número de nefronas, lo que conlleva a un mayor trabajo de las mismas (5). A corto plazo, las nefronas serán capaces de adaptarse mediante una serie de cambios estructurales y funcionales, con tal de mantener una funcionalidad normal del riñón. Sin embargo, a largo plazo esta situación no es sostenible, de modo que se van a producir una serie de alteraciones hemodinámicas en los glomérulos como puede ser la vasodilatación de las arteriolas aferentes, un incremento en la tasa de filtración glomerular y un incremento en la presión hidrostática en los capilares glomerulares (7). El incremento de peso corporal produce una hipertrofia glomerular que se evidencia al realizar una biopsia del riñón donde se puede observar glomerulomegalia (5).

La grasa visceral tiene la capacidad de activar el Sistema Nervioso Simpático (SNS), hecho que solamente ocurre cuando tiene lugar un proceso de hipertensión arterial (7). Como consecuencia de la hipertensión arterial glomerular se va a producir una alteración en el tono de las arteriolas aferentes y eferentes del glomérulo, hecho que contribuye al desarrollo de hiperinsulinemia, sobreactivación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y un incremento en la absorción de sodio y glucosa en el túbulo proximal (6).

El mecanismo que tiene el riñón para contrarrestar la glomerulomegalia que se ha producido es realizar una serie de cambios maladaptativos como modificaciones en la contractilidad y en la estructura de las células de los capilares, intentando así disminuir la tensión glomerular que tiene lugar a causa de la hipertensión desarrollada (6).

### 3a. Papel del tejido adiposo en la enfermedad renal en la obesidad:

El tejido adiposo tiene la capacidad de producir unas hormonas llamadas adipocinas, entre las cuales encontramos la adiponectina y la leptina.

- **Adiponectina:**

La adiponectina es la encargada de mantener las funciones endoteliales fisiológicas y sus niveles plasmáticos están íntimamente relacionados con la respuesta vasodilatadora. Uno de los mecanismos a través de los cuales regula la respuesta vasodilatadora sería modular la producción de óxido nítrico en las células endoteliales. Por otro lado, también es capaz de estimular a la COX-2 en las células endoteliales para inducir la producción de PGI<sub>2</sub> o prostaciclina, molécula con efectos vasodilatadores (7). En pacientes obesos, los niveles de adiponectina son consistentemente bajos y están relacionados con un incremento en la mortalidad cardiovascular (5).

En pacientes con enfermedad renal crónica, los niveles de adiponectina están disminuidos, hecho que está asociado a un incremento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad y las funciones renales están afectadas, los niveles de adiponectina van a aumentar dado que el aclaramiento está disminuido. El incremento de la adiponectina en el organismo también se relaciona como un hecho que incrementa la mortalidad cardiovascular. A su vez, el daño cardiovascular empeorará las funciones renales y favorece el avance de la enfermedad renal (5).

La adiponectina, a su vez, va a provocar **albuminuria** la cual induce el desarrollo de proteinuria y la disminución del aclaramiento. Todo ello se traduce en la alteración de las funciones renales por incremento en el daño renal.

En el estudio desarrollado por Anna V. Mathew, Shinichi Okada y Kumar Sharma en el año 2011, se plantea la posibilidad de los efectos protectores renales de la adiponectina y su potencial papel terapéutico de la morfología de los podocitos, células diferenciadas que se encuentran en la barrera de filtración de las nefronas. La adiponectina, tanto endógena como exógena, estimula la AMPK, inhibe la producción de NOX-4 y permite que el ZO-1 recupere su localización. Todo ello normaliza la morfología del podocito disminuyendo la albuminuria en la enfermedad renal temprana relacionada con la obesidad (5).

Se han descrito 2 tipos de receptores específicos de adiponectina: R1 y R2. El R1 es mayoritario en el riñón y en los podocitos. La adiponectina, al unirse al R1 activa la AMPK y disminuye la NOX-4. Además, promueve la localización de la ZO-1 (proteína que conecta las proteínas transmembrana con la red de actina de los podocitos). Estos 3 hechos conllevan a una disminución en la permeabilidad de la albumina, de modo que no tendría lugar el desarrollo de proteinuria y el consiguiente daño renal (5).

- **Leptina**

Existen 5 isoformas circulantes de esta hormona y se conocen 2 receptores, Ob-Rb y Ob-Ra, siendo el Ob-Ra el mayoritario en las células renales aunque no se conoce su localización exacta. La principal función de la leptina consiste en limitar la ingesta de alimentos actuando en el centro de la saciedad. Los niveles de leptina circulantes son proporcionales a la cantidad de tejido adiposo, de modo que en una persona obesa estos niveles serán mayores (5).

La leptina tiene la capacidad de activar a las neuronas POMC situadas en el hipotálamo, estimulando así la producción y liberación de  $\alpha$ -MSH, que se unirá a receptores MC3 y MC4, expresados en el núcleo hipotalámico. Esta es la cascada de señalización a través de la cual se estimula el consumo energético y se reduce el apetito. Estudios han demostrado que una estimulación con antagonistas sobre los receptores MC3 y MC4, contrarresta la acción de la leptina y produce una disminución en la presión arterial (7).

Dado que en pacientes obesos las funciones renales están alteradas, se alterarán también los niveles de leptina, siendo mayores a medida que disminuye el aclaramiento. Como consecuencia del incremento de los niveles de leptina se van a desarrollar problemas aterogénicos (5).

En base a que se conocen los mecanismos a través de los cuales actúa la leptina, se ha sugerido una posible *resistencia a la leptina* ya que los pacientes obesos no presentan una reducción del apetito y un estímulo para el consumo energético a pesar de que sus niveles circulantes de leptina son mucho mayores que en una persona no obesa. Una explicación plausible para esta resistencia sería una disminución en el paso de la leptina a través de la barrera hematoencefálica, de modo que se produce un déficit en sus acciones anorexigénicas sobre el núcleo hipotalámico (7).

Un incremento en los niveles de leptina, a corto plazo, induce mayor expresión del factor de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ) en las células endoteliales del glomérulo y

crecimiento de las mismas. Sin embargo, a largo plazo se incrementa la expresión de colágeno tipo IV glomerular y la proteinuria; aunque no se han encontrado evidencias de que a largo plazo se produzca un incremento en la presión arterial. En las células mesangiales, incrementa el receptor de TGF- $\beta$  tipo 2 y la síntesis de colágeno tipo I pero no produce proliferación celular. La síntesis de colágeno tipo I y IV puede contribuir a un mayor depósito de células mesangiales en la matriz, glomerulosclerosis y proteinuria (5).

Por otra parte, se ha observado que la neutralización del TGF- $\beta$  con un anticuerpo monoclonal específico sirve para prevenir la expansión mesangial del riñón y la insuficiencia renal (7).

### 3b. Inflamación, obesidad y enfermedad renal

El factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) se encuentra sistemáticamente elevado en una persona obesa y juega un papel importante en la resistencia a la insulina. Por otro lado, esta molécula está implicada en la alteración de la fisiología de los podocitos provocando así una disfunción de los mismos en pacientes obesos.

La interleuquina 6 (IL-6) es otra citoquina inflamatoria secretada por varias células, entre ellas macrófagos y adipocitos. Los niveles plasmáticos de IL-6 están significativamente elevados en pacientes obesos y se ha demostrado que ello tiene una estrecha relación con la obesidad y la consiguiente resistencia a la insulina. Los pacientes con síndrome metabólico presentan un incremento en la excreción urinaria de albúmina e IL-6. Por otro lado, IL-6 es capaz de disminuir la expresión de los genes contenidos en el mRNA que codifican para la adiponectina.

Las moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1, P-selectina y E-selectina están aumentadas en obesidad y en nefropatía diabética. El hecho de que sus niveles estén por encima de lo normal va a alterar la morfología del glomérulo, y con ello van a provocar cambios funcionales como la infiltración de macrófagos en el riñón (5).

### 3c. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Estudios muy recientes han identificado la existencia de este sistema en el tejido adiposo, que se activa en el tejido adiposo visceral de las personas que padecen obesidad. El sistema intrínseco está sobreactivado en pacientes obesos (5).

El tejido adiposo secreta factores mineralcorticoides que inducen la producción de aldosterona en las células adrenales. Se ha demostrado que los antagonistas de la aldosterona producen disminución de la hipertensión arterial y glomerular y retención de sodio. Por otro lado, la infusión de aldosterona incrementa la proteinuria y causa daños en los podocitos ya que incrementa la expresión de ROS en ellos. Además, la aldosterona induce apoptosis a través de la inhibición de PI3-K/Akt y la estimulación de p38 a través de la vía de las MAPK.

En resumen, la sobreactivación del sistema renina-angiotensina inducida por un estado de obesidad juega un papel importante en la alteración de cascadas de señalización y un incremento del estrés oxidativo en los podocitos (5).

### 3d. Estrés oxidativo

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) son consideradas como moléculas formadas por oxígeno y nitrógeno inestables y que contienen electrones reactivos o que son compuestos que actúan como intermediarios en otras reacciones para generar otras moléculas reactivas. El O<sub>2</sub> y el H<sub>2</sub>O son consideradas moléculas estables mientras que el superóxido, el peróxido de hidrógeno, los radicales hidroxilo y el peroxinitrito son agentes oxidantes que pueden oxidar una gran variedad de moléculas clave alterando su función normal.

Las principales fuentes de ROS en el organismo son las mitocondrias, las NADPH oxidasas (NOXs) y las óxido nítrico sintasas (NOSs). La producción de ROS está aumentada en tejidos de animales y de pacientes que padecen diabetes y/u obesidad. La comunidad científica ha aceptado la teoría de que el superóxido mitocondrial es uno de los inductores más importantes de complicaciones en enfermedades como la diabetes y/o la obesidad. De hecho, el daño renal que se desarrolla a consecuencia de la obesidad va a progresar a causa de la producción de estas moléculas oxidantes (8).

La fosforilación oxidativa mitocondrial constituye la mayor fuente de generación de superóxido. La transferencia de electrones es un paso crítico englobado en la

oxidación aeróbica de la glucosa dentro de la mitocondria y, específicamente, dentro de la cadena de transporte electrónico. La oxidación de los ácidos grasos también necesita oxígeno y tiene lugar en la mitocondria y en los peroxisomas celulares. El corazón va a consumir la mayoría del oxígeno que recibe en la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos con el fin de obtener energía en forma de ATP. La producción de ATP es mucho mayor al oxidar los ácidos grasos en comparación con la oxidación de la glucosa. En resumen, el metabolismo cardíaco es fundamentalmente oxidativo, obteniendo energía a partir de la glucosa y los ácidos grasos. Ante una disminución en el aporte de oxígeno, como puede darse en una situación isquémica, se va a reducir significativamente la fosforilación oxidativa, aunque la oxidación de los ácidos grasos se va a seguir manteniendo como la principal fuente de ATP.

Por otro lado, para contrarrestar la demanda energética, se producirá un incremento de la glucólisis para la obtención de más ATP. Como consecuencia del incremento de productos como el lactato o el ion hidrógeno se va a comprometer la integridad celular. El equilibrio que existe entre las necesidades energéticas y el control citoplasmático y mitocondrial de producción de energía se denomina **homeostasis metabólica**.

En el riñón, el papel de la glucosa y los ácidos grasos y sus procesos oxidativos son mucho más complejos debido a que existen varios tipos celulares. La zona del túbulo proximal de la nefrona está considerada como la mayor fuente de  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos no esterificados, siendo los que más ATP proporcionan al riñón. Este proceso oxidativo va a consumir en el riñón dos tercios del oxígeno que recibe. Un estudio reciente ha demostrado que una reducción en la  $\beta$ -oxidación se puede correlacionar con daño renal y procesos fibróticos. Sin embargo, las rutas metabólicas que caracterizan los estadios iniciales y tardíos de daño renal no han sido aún descritas. La regulación de las rutas metabólicas en un riñón dañado ayuda a conocer si el estrés oxidativo procede de la vía mitocondrial o no (8).

### 3e. Producción de ROS en pacientes con enfermedad renal relacionada con la obesidad

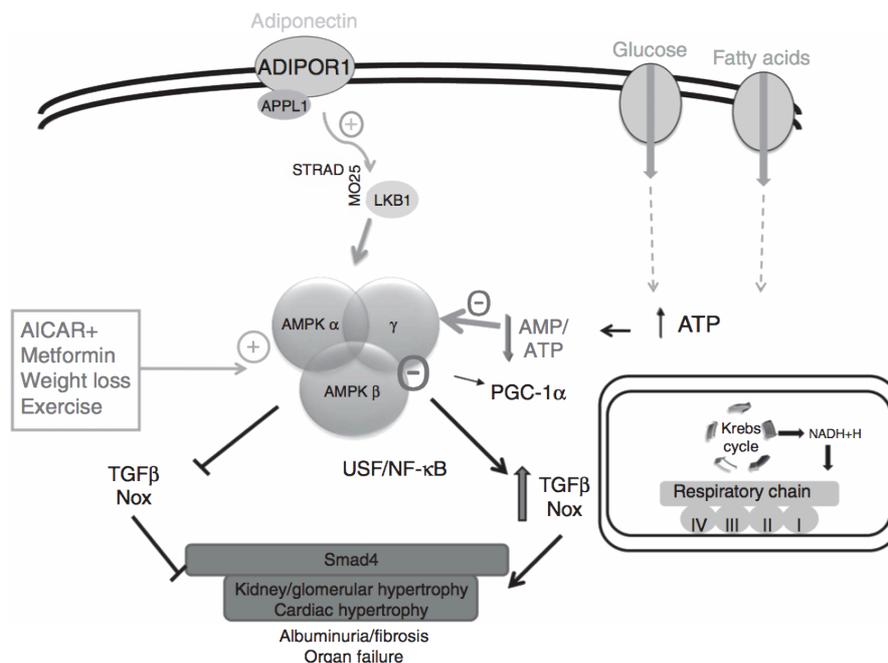
La producción excesiva de superóxido en la mitocondria ha sido expuesta como una de las causas de complicaciones durante la diabetes. La teoría explica que las células que captan glucosa independientemente de la insulina van a metabolizar el exceso de glucosa por la vía glucolítica y la captación de piruvato por parte de la mitocondria mejoraría. El incremento de actividad del ciclo de los ácidos tricarbónicos llevaría a un aumento en la producción de donadores de electrones, lo que mejoraría la actividad de la cadena de transporte de electrones dando lugar a este exceso de superóxido (8).

Diversos estudios han demostrado que las ROS generadas por NOXs citoplasmáticas son las moléculas más dañinas para un riñón diabético. Por otro lado, la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por parte de NOX4 es considerada como la mayor fuente de ROS en un riñón de un paciente obeso. NOX4 es una isoforma de NOX que produce un 90% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y un 10% de superóxido. Se ha establecido un papel importante para NOX4 en el proceso de diferenciación de los adipocitos, de modo que un déficit en las concentraciones de NOX4 podría ser un factor de protección frente al crecimiento de los adipocitos estimulado por un incremento en la grasa corporal (8).

### 3f. ROS y AMPK

La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) es una quinasa que se activa en respuesta a la depleción de ATP o a un incremento relativo en el cociente AMP/ATP intracelular para preservar la supervivencia celular bajo un ambiente hipocalórico (9). La activación de AMPK es beneficiosa para reducir la inflamación y la fibrosis que se desarrolla con una dieta rica en grasas o con una diabetes mellitus tipo 1. En pacientes obesos, la AMPK se encuentra reducida, lo cual aún no ha sido claramente descrito en la literatura (8).

La AMPK ha sido establecida como el eje central de los efectos de la adiponectina. Como la obesidad está relacionada con una reducción en los niveles de adiponectina y un exceso calórico, se va a producir una disminución en el cociente AMP/ATP y la consiguiente reducción de la activación de la AMPK. La disminución en los niveles de adiponectina y de AMPK va a ser más evidente en los individuos que a causa de su estado de obesidad presentan una enfermedad renal (9).



**Figura 1: el exceso de glucosa y ácidos grasos relacionado con una reducción de la activación de la AMPK y la consecuente fibrosis e inflamación. Sharma K, 2016.**

En el estudio llevado a cabo por Kumar Sharma y colaboradores (2014), se describe que la estimulación de la AMPK con 5-aminoimidazol-4-carboxi-amida-1-beta-ribofuranósido (AICAR) puede suprimir por completo la expresión de los marcadores inflamatorios. Además, una estimulación crónica de la AMPK sirve para reducir la inflamación renal, la albuminuria y la acumulación de grasas en la matriz. Es más, la activación de AMPK es capaz de reducir la formación de vacuolas lipídicas en las células del túbulo proximal. Esto podría ser debido a que la AMPK activada es capaz de reducir la activación de la HMGCoA reductasa, de modo que se reduce la producción de colesterol (9) (10).

Otros estudios han determinado que varios grupos de ROS, incluyendo  $H_2O_2$ , podrían estimular la actividad de la AMPK, viéndose aún más aumentada en procesos isquémicos e hipóxicos ya que las ROS también se encuentran incrementadas en esos casos. Por otro lado, se han encontrado resultados similares para la estimulación de la AMPK por parte de las RNS (8).

La AMPK también tiene la capacidad de regular el sistema de las NADPH oxidasas. De todas las isoformas identificadas, NOX1, NOX2 y NOX4 serían las

implicadas en el estrés oxidativo que tiene lugar en un paciente con enfermedad renal crónica. La NOX4 es la más importante de las oxidasas si hablamos de los podocitos; la regulación al alza inducida por glucosa de NOX4 puede ser bloqueada por la adiponectina o por la activación de la AMPK (9).

La reducción de la inflamación llevada a cabo por la AMPK está mediada por la inhibición de la activación del factor NFκ-β y de la NOX4. De este modo, al reducir la cantidad de NOX4 activada se va a reducir también la cantidad de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> producida (8). La exposición crónica de las células a un exceso calórico, ya sea por glucosa y/o una dieta rica en grasas, está asociada a una reducción de la AMPK, posiblemente debido a una reducción en el cociente AMP/ATP. La reducción de AMPK, si se alarga en el tiempo, va a estimular la activación de una serie de rutas metabólicas relacionadas con procesos inflamatorios mediados por NFκ-β y rutas metabólicas pro-fibróticas mediadas por USF1.

Las rutas que mitigan la reducción de AMPK son la ruta de la quinasa hepática B1 (LKB1)-adiponectina así como activadores directos o indirectos de la AMPK, incluyendo AICAR, metformina, pérdida de peso y ejercicio (9). La LKB1 es el principal regulador de la AMPK, y está reducida en pacientes con enfermedad renal y diabetes, hecho que podría explicar las bajas concentraciones de AMPK en estos pacientes (8).

## CONCLUSIONES

- La obesidad es una enfermedad multifactorial cuya prevalencia ha aumentado notablemente en los últimos años, siendo, además, la predecesora de otras muchas enfermedades graves como la diabetes mellitus tipo II, las enfermedades cardiovasculares o la dislipemia.
- En una persona obesa, los niveles de adipoquinas circulantes se encuentran alterados. La disminución de los niveles de adiponectina incrementa el riesgo cardiovascular; por otro lado, el incremento de los niveles de leptina y la resistencia a la misma va a provocar una alteración en el control del apetito por parte del hipotálamo.
- A causa del desequilibrio energético y del incremento de masa corporal en estos individuos, se van a producir una serie de alteraciones en el metabolismo lipídico y glucídico que en última instancia desencadenan un síndrome metabólico; íntimamente relacionado con el incremento del riesgo cardiovascular y con la resistencia a la insulina.
- La hipertensión va a ser una de las principales manifestaciones resultantes de los cambios hormonales y vasculares que tienen lugar en una persona obesa, siendo ésta una de las mayores causas de daño renal.
- La obesidad va a desencadenar un estrés oxidativo por incremento en la producción de ROS y RNS, moléculas especialmente dañinas para el riñón.
- La enfermedad renal relacionada con la obesidad, ya sea causada por un daño directo o por el incremento del riesgo de instauración y avance de la misma, es un importante problema de salud pública cuya magnitud y alcance se verán aumentados en un futuro cercano. El diagnóstico temprano de la enfermedad renal y la iniciación de las terapias adecuadas sumado a un compromiso con la pérdida de peso serían las medidas ideales para evitar la mayor afectación de la población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Informe OMS (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>). 2017;
2. Mathew et al. *Current Diabetes Reviews*. 2011;7, 41–9.
3. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. *Med Clin North Am* [Internet]. 2018;102(1):13–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.004>
4. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2013;7(4):304–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2013.04.001>
5. Mathew A V, Okada S, Sharma K. Obesity related kidney disease. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2011;7(1):41–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067508>
6. Ruggeneti P, Z Ruan X, P J de Vries A, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. 2014;
7. Tesauro M, Mascali A, Franzese O, Cipriani S, Cardillo C, Di Daniele N. Chronic kidney disease, obesity, and hypertension: The role of leptin and adiponectin. *Int J Hypertens*. 2012;2012.
8. Sharma K. Obesity and Diabetic Kidney Disease: Role of Oxidant Stress and Redox Balance. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2016;25(4):208–16. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2016.6696>
9. Sharma K. Obesity, oxidative stress, and fibrosis in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2014;4(1):113–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2014.21>
10. Decleves. *Kidnet Int*. 2014;58: 611-623.
11. Mattson Porth, C., (2011), *Fundamentos de fisiopatología: alteraciones de la salud, conceptos básico*, Lippincott Williams & Wilkins.