

Alteraciones metabólicas en tejido adiposo y riñón durante el envejecimiento: papel de la restricción calórica.

Patricia Corrales^{1*}, Marina Martín-Taboada^{1*}, Rocío Vila-Bedmar^{1*}, Gema Medina-Gómez¹

(1) Área de Bioquímica y Biología Molecular, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Spain.

*Contribución igual

E-mail: patricia.corrales@urjc.es

DOI: <https://www.doi.org/10.53435/funj.00874>

Recepción (primera versión): 27-Mayo-2022

Aceptado: Octubre-2022

Publicación online: N^o Octubre 2022

Resumen:

El envejecimiento se considera un declive progresivo de las funciones fisiológicas del organismo, y se relaciona con el desarrollo de resistencia a la insulina, así como con otras complicaciones metabólicas. La progresión del envejecimiento se asocia con un aumento, redistribución y atrofia funcional del tejido adiposo, lo que puede afectar la funcionalidad de otros órganos y tejidos, incluido el riñón. El estudio de las alteraciones en etapas tempranas del envejecimiento puede ayudar a identificar mecanismos y biomarcadores potenciales para una mejor comprensión del proceso de envejecimiento. La restricción calórica, sin desnutrición, podría considerarse una intervención no farmacológica capaz de atenuar la resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas relacionadas con la edad en etapas tempranas del envejecimiento.

Palabras clave:

- Envejecimiento
- Restricción calórica
- Tejido adiposo
- Lipotoxicidad
- Enfermedad renal

Metabolic alterations on adipose tissue and kidney during aging: role of caloric restriction.

Abstract:

Aging is considered a progressive decline in the physiological functions of the organism, and it is related to the development of insulin resistance, as well as other metabolic complications. Aging progression is associated with an increase, redistribution and functional atrophy of adipose tissue, which may affect the functionality of other organs and tissues, including the kidney. The study of the alterations at early stages of aging may help identify mechanisms and potential biomarkers for a better understanding of the aging process. Caloric restriction, without malnutrition, could be considered a non-pharmacological intervention capable of attenuating insulin resistance and other age-related metabolic alterations at early stages of aging.

Keywords:

- Aging
- Caloric restriction
- Adipose tissue
- Lipotoxicity
- Kidney disease

Introducción

El envejecimiento es un proceso fisiológico de deterioro general del organismo que finalmente culmina con la muerte del individuo. Durante los últimos años se han identificado algunas características celulares y moleculares relacionadas con el proceso de envejecimiento. Una de estas características es la alteración de las vías metabólicas implicadas en la absorción de nutrientes, como la desregulación de la señalización de la insulina (1).

El envejecimiento es el resultado de dos fenómenos, el desgaste del organismo y la incapacidad de regular dicho desgaste. El control o equilibrio de estos dos factores determinará, en mayor o menor medida, el impacto del

envejecimiento en el organismo y por tanto, la aparición de enfermedades propias de la edad así como la longevidad. En concreto, el envejecimiento se asocia a un mayor riesgo de desarrollar trastornos relacionados con el síndrome metabólico, como la obesidad o la resistencia a la insulina (RI), que se agudizan con los años (2). En esta línea, el riñón experimenta un deterioro funcional progresivo durante el envejecimiento, que se acentúa por comorbilidades sistémicas como la obesidad, y que predisponen al desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC). En esta revisión resumimos las alteraciones que ocurren en el tejido adiposo y el riñón y su asociación con el desarrollo de RI y ERC durante el envejecimiento (Figura 1).

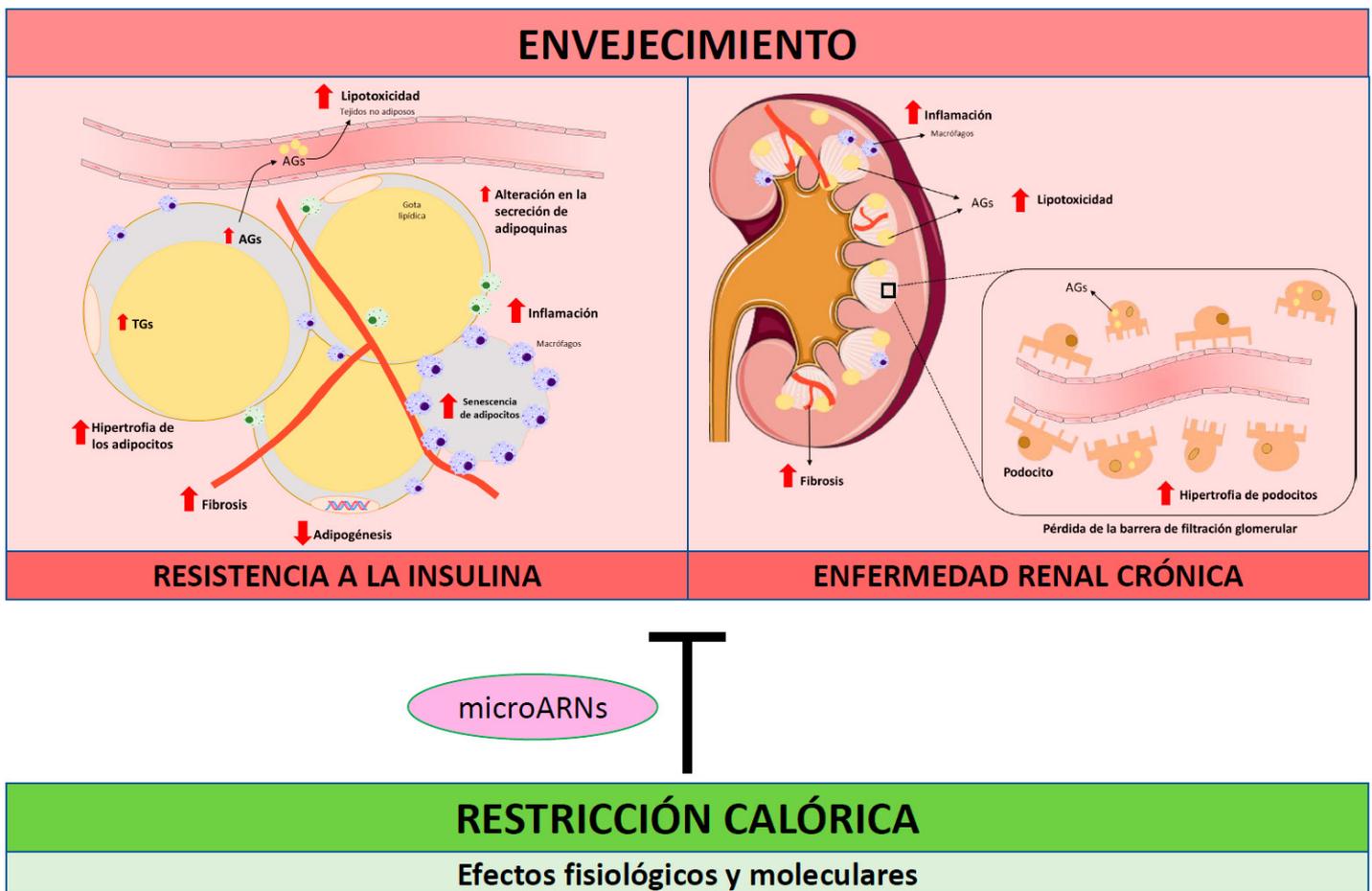


Figura 1. Resumen de los efectos del envejecimiento sobre el tejido adiposo y riñón y su modulación por restricción calórica. Durante el envejecimiento, el tejido adiposo muestra alteración de la secreción de adipocinas, disminución de la adipogénesis, aumento de la inflamación y fibrosis, así como aumento de la hipertrofia de los adipocitos. Esta hipertrofia de los adipocitos corresponde a un aumento de la acumulación de ácidos grasos, superando el límite de expansibilidad del tejido, por lo que los ácidos grasos (AG) se acumulan ectópicamente en otros tejidos (fenómeno conocido como lipotoxicidad) como el riñón. Además de la lipotoxicidad, también aumenta la inflamación y la fibrosis en el riñón, junto con la hipertrofia de los podocitos. Esta hipertrofia de podocitos da como resultado el desprendimiento de podocitos, por lo tanto, la pérdida de la barrera de filtración glomerular, lo que lleva a la proteinuria. En conjunto, las consecuencias del envejecimiento en el tejido adiposo y el riñón conducen a la resistencia a la insulina y la enfermedad renal crónica. Todos estos efectos pueden ser modulados por la restricción calórica, que puede considerarse una intervención eficaz para mejorar los efectos perjudiciales del envejecimiento.

El tejido adiposo blanco como uno de los principales tejidos implicados en el declive del envejecimiento

El envejecimiento está asociado a cambios en la composición corporal, y se caracteriza por un aumento de la adiposidad, una redistribución topográfica del tejido adiposo, así como por una disminución de la funcionalidad de este tejido (3,4). Se han descrito diferencias en el patrón de distribución de la adiposidad desde etapas tempranas del envejecimiento (5), lo que resulta principalmente en una redistribución de la grasa del tejido adiposo blanco subcutáneo al visceral (5-7). Por tanto, la cantidad de tejido adiposo no es el único factor que contribuye al desarrollo de alteraciones metabólicas, sino que el lugar donde se acumula también es clave para determinar y prevenir dichas alteraciones. Así, el tejido adiposo juega un papel muy importante en la aparición de RI durante el envejecimiento.

El aumento de la adiposidad y la redistribución del tejido adiposo durante el envejecimiento pueden verse agravados en un estado de sobrepeso u obesidad, debido a la acumulación ectópica de lípidos en otros tejidos, como consecuencia de una menor capacidad de expansión del tejido adiposo, y el consiguiente fenómeno conocido como lipotoxicidad. Durante el envejecimiento, los adipocitos pierden progresivamente su capacidad de almacenar lípidos, es decir, la capacidad de expansión del tejido adiposo disminuye. Este fallo en la expansibilidad del tejido adiposo con el envejecimiento está exacerbado por una disminución de la adipogénesis, un aumento de la senescencia de los adipocitos, la inhibición de la angiogénesis, además de una alteración en la secreción tejido-específica de adipocinas en el tejido adiposo y el desarrollo de fibrosis y una inflamación crónica en este tejido. La expansibilidad del tejido adiposo es la capacidad individual específica de este tejido para expandirse (8), siendo determinante en el desarrollo de complicaciones metabólicas derivadas del aumento de tejido adiposo blanco. Por tanto, la teoría de la expansibilidad propone que el tejido adiposo tiene un límite de expansión y almacenamiento de lípidos para cada individuo que, una vez superado, provoca un flujo neto de estos lípidos en exceso hacia otros tejidos periféricos como el hígado, el músculo, el páncreas o el riñón -órganos no diseñados a propósito para ser un compartimento de almacenamiento principal-, donde acumulan grasa ectópicamente. Este exceso de lípidos entra en vías alternativas no oxidativas cuando la limitada capacidad tampón de triacilglicerol se satura, lo que da

como resultado la producción de especies lipídicas reactivas tóxicas y que se ha relacionado con RI (8).

En general, la falta de capacidad de expansión del tejido adiposo, junto con la lipotoxicidad resultante en otros órganos metabólicamente relevantes, favorece el desarrollo de RI relacionada con la edad y otras respuestas tóxicas específicas de órganos que conducen a la apoptosis (3,6,7). Un balance energético positivo aumenta la prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, el hígado graso y las enfermedades cardiovasculares, cuya prevalencia también aumenta sustancialmente con la edad.

Declive de la función renal con el envejecimiento

Durante el envejecimiento, el riñón sufre cambios fisiológicos que resultan en una disminución de su funcionalidad (9). Estas alteraciones se ven agravadas por comorbilidades sistémicas como hipertensión arterial, diabetes y obesidad, que predisponen aún más al desarrollo de ERC.

La disminución de la función renal durante el proceso de envejecimiento se caracteriza por una caída en la tasa de filtración glomerular (TFG). Algunos estudios han descrito una pérdida de nefronas funcionales con la edad. Así, las nefronas restantes se hipertrofian como mecanismo compensatorio para mantener una correcta filtración glomerular. En consecuencia, se pierde una parte de los podocitos, que son células esenciales para el mantenimiento de la barrera de filtración glomerular (BFG). Los podocitos son células diferenciadas, con una tasa de recambio mínima, de modo que los podocitos restantes se hipertrofian para cubrir toda la superficie glomerular expandida. El estrés generado por esta hipertrofia compensatoria induce el desprendimiento de los podocitos de los capilares glomerulares (10). La pérdida y lesión de los podocitos induce directamente el daño de la BFG, lo que lleva a la proteinuria y al desarrollo de la ERC (11). Además, la producción de señales profibróticas durante este proceso induce el depósito de matriz extracelular en la nefrona, lo que conduce a glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial (9,10,12).

Aunque las consecuencias de la pérdida de nefronas con la edad son bien conocidas, las causas y los mecanismos moleculares implicados en estas alteraciones no se han descrito completamente. Algunas de las propuestas sobre el desarrollo de la ERC asociada a la edad incluyen alteraciones en las vías de senescencia y/o apoptosis de las células glomerulares y tubulares, así como el ambiente proinflamatorio crónico asociado al envejecimiento, que se

considera uno de los principales factores contribuyentes a la progresión de la enfermedad renal (9).

En los últimos años se ha propuesto un papel importante del tejido adiposo en la disfunción renal relacionada con la edad. Específicamente, la acumulación de grasa visceral se asocia con un aumento en la ratio de albúmina-creatinina en orina (ACR) (13). La desregulación en la acumulación de masa de grasa visceral es clara durante la obesidad, y esta alteración actualmente se conoce como glomerulopatía relacionada con la obesidad (ORG, por sus siglas en inglés).

Sin embargo, la acumulación de grasa ectópica antes mencionada que ocurre con el envejecimiento contribuye significativamente al daño renal. Así, ya en las glomerulopatías leves, se observa la acumulación de gotitas lipídicas tanto en los glomérulos como en las células del epitelio tubular. La acumulación de lípidos en los podocitos está directamente relacionada con la RI de estas células, ya que la señalización de la insulina es esencial para su supervivencia (10). Además, las células mesangiales pueden captar y almacenar triglicéridos. La lipotoxicidad favorece que estas células se transformen en células “espumosas”, cargadas de un exceso de lípidos, lo que altera su función. Esto da como resultado la desprotección y rarefacción de los capilares glomerulares. Además de estar asociada a la fibrosis intersticial, la participación de las células tubulares en un ambiente pro-obesogénico, como el envejecimiento, induce un aumento de la gluconeogénesis renal y contribuye en gran medida a la hiperglucemia observada en esa situación (10).

La restricción calórica como estrategia para paliar los efectos nocivos del envejecimiento

Los mecanismos fisiológicos que aseguran el uso eficiente de la energía podrían ser objetivos para prevenir los efectos nocivos de la lipotoxicidad durante el envejecimiento. Se podrían utilizar tres estrategias terapéuticas para minimizar los efectos de la lipotoxicidad inducida por el envejecimiento: i) disminuir la disponibilidad de energía a través de la disminución de la ingesta de alimentos, ii) aumentar la capacidad de expansión del tejido adiposo y/o iii) aumentar la oxidación de grasas en los órganos periféricos.

Como primera estrategia, se han descrito ampliamente los beneficios de la restricción calórica (RC) sin desnutrición como intervención no farmacológica en el tratamiento de diferentes patologías. La RC retrasa el desarrollo de trastornos relacionados con la edad como la RI (6,7) y la lesión renal (11,14) (Figura 1).

RC disminuye el peso corporal, reduce la adiposidad, mejora la funcionalidad de los adipocitos y la plasticidad del tejido adiposo, y restaura la secreción de adipocinas. También mejora los niveles séricos de glucosa e insulina y la sensibilidad general a la insulina, y revierte el fenotipo proinflamatorio crónico del envejecimiento (7). Específicamente en el tejido adiposo subcutáneo, la RC podría revertir la RI en las primeras etapas del envejecimiento. En este contexto, la RC podría ser una estrategia eficaz para mejorar la salud metabólica durante el envejecimiento.

Además, ya se ha descrito un beneficio en la progresión de la ERC asociado a la pérdida de peso corporal tras la cirugía bariátrica (15). En el riñón, la RC previene la hipertrofia glomerular y en concreto la hipertrofia podocitaria, la glomerulosclerosis y el estrés y la pérdida podocitaria. A nivel molecular, la RC mejora el daño mitocondrial, disminuye la producción de radicales libres y el estrés oxidativo, y aumenta parcialmente la actividad autofágica en riñones de ratones de edad avanzada (9,14), todo lo cual contribuye a la mejora de los cambios renales relacionados con la edad.

Conclusiones

El envejecimiento implica un deterioro progresivo y fisiológico del organismo y, en consecuencia, el desarrollo de alteraciones metabólicas. El deterioro asociado con la edad de la funcionalidad y capacidad de expansión del tejido adiposo, y la lipotoxicidad resultante, conduce a complicaciones como la RI, que puede estar mediada por diferentes mecanismos, que afectan la funcionalidad de los adipocitos y la secreción de adipocinas. En el riñón, las alteraciones debidas al envejecimiento, como la pérdida de la función de barrera podocitaria, pueden condicionar el desarrollo de la ERC. La RC podría considerarse una intervención eficaz para prevenir o mejorar los efectos nocivos del envejecimiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

BFU2016-78951-R, B2017/BMD-3684, BFU2017-90578-REDT, PID2020-116875RB-I00, Ayudas Puente 2019 (URJC), Artículo 83 (Instituto Karolinska, Suecia).

Marco del Convenio Plurianual con la URJC en la línea de actuación 1, Programa de “Estímulo a la investigación de jóvenes doctores”, A-485-EPIGENIDAD to P.C. and A-484-EXOKID to R.V.B.



Bibliografía

1. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. & Kroemer, G. The hallmarks of aging. *Cell* 153, 1194 (2013).
2. Reaven, G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 106, 286–288 (2002).
3. M. Carrascosa, J. et al. Development of insulin resistance during aging: involvement of central processes and role of adipokines. *Curr. Protein Pept. Sci.* 12, 305–315 (2011).
4. Redman, L. M. et al. Metabolic Slowing and Reduced Oxidative Damage with Sustained Caloric Restriction Support the Rate of Living and Oxidative Damage Theories of Aging. *Cell Metab.* 27, 805-815.e4 (2018).
5. Mancuso, P. & Bouchard, B. The Impact of Aging on Adipose Function and Adipokine Synthesis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 10, (2019).
6. Corrales, P., Martín-Taboada, M. & Medina-Gomez, G. The risk of jiggly fat in aging. *Aging (Albany, NY)*. 11, 5298–5299 (2019).
7. Corrales, P. et al. Long-term caloric restriction ameliorates deleterious effects of aging on white and brown adipose tissue plasticity. *Aging Cell* 18, (2019).
8. Virtue, S. & Vidal-Puig, A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective. *Biochim. Biophys. Acta* 1801, 338–349 (2010).
9. Schmitt, R. & Melk, A. Molecular mechanisms of renal aging. *Kidney Int.* 92, 569–579 (2017).
10. De Vries, A. P. J. et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *lancet. Diabetes Endocrinol.* 2, 417–426 (2014).
11. Fang, Y. et al. The ageing kidney: Molecular mechanisms and clinical implications. *Ageing Res. Rev.* 63, (2020).
12. Martín-Taboada, M., Vila-Bedmar, R. & Medina-Gomez, G. From Obesity to Chronic Kidney Disease: How Can Adipose Tissue Affect Renal Function? *Nephron* 145, 609–613 (2021).
13. Tsao, Y. C., Chen, J. Y., Yeh, W. C. & Li, W. C. Gender- and Age-Specific Associations between Visceral Obesity and Renal Function Impairment. *Obes. Facts* 12, 67–77 (2019).
14. Wiggins, J. E. et al. Podocyte hypertrophy, 'adaptation,' and 'decompensation' associated with glomerular enlargement and glomerulosclerosis in the aging rat: prevention by calorie restriction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16, 2953–2966 (2005).
15. Morales, E. et al. Renoprotective role of bariatric surgery in patients with established chronic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 14, 2037–2046 (2020).

©2022 seco-seedo. Publicado por bmi-journal.

Todos los derechos reservados.

