



Enfermedad renal crónica en niños, asociada como complicación de la obesidad y del síndrome metabólico

Rosa Ortega-Cortés^{1,*}

¹ *Pediatra del Hospital de Pediatría del Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.*

RESUMEN

En años recientes ha ocurrido un gradual incremento de obesidad en niños y adultos como consecuencia de los excesos en su alimentación, manifestando: hipertensión, dislipidemias, resistencia a la insulina, problemas inflamatorios y daño endotelial asociados al síndrome metabólico (SM), y presta poca atención al sobrepeso y a las manifestaciones clínicas asociadas a problemas renales, a pesar del incremento de la enfermedad renal crónica (ERC) en adultos y niños obesos; por otro lado se ha planteado la posibilidad de que el SM aumenta la producción de citocinas, generando un problema crónico de bajo grado inflamatorio: lo que podría jugar un papel con complicaciones cardiovasculares como la ERC. Por otra parte, a la inflamación crónica se le atribuye también ser responsable de otras morbilidades: como las citocinas del tejido adiposo que inducen cambios inflamatorios en glomérulos de pacientes con nefropatía relacionada a la obesidad; es por eso que uno de los propósitos de este manuscrito fue plantear en los niños la relación que pudiese existir entre obesidad, síndrome metabólico y daño renal temprano.

Palabras clave: Obesidad, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, citocinas.

ABSTRACT

Childhood obesity prevalence tripled in recent decades become a global epidemic. Complications of this problem in children as hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, inflammation and endothelial damage are part of the metabolic syndrome (MS). Little attention to relationship of overweight and renal disorders early, despite the increase in prevalence of chronic kidney disease (CKD) in adults and children, that could be associated to the increase in obesity is paid. It is hypothesized that MS components interact increasing cytokine production, generating chronic state of low-grade inflammation, which may play central role in cardiovascular complications such as ERC. Recently chronic inflammation is recognized as responsible for morbidities, such as cytokines adipose tissue which induced inflammatory changes in glomeruli of patients with kidney disease associated with obesity. The purpose of the review is to discuss the association between obesity, metabolic syndrome and early kidney damage in children.

Chronic kidney disease in children, a complication of obesity and the metabolic syndrome

Key words: Obesity, metabolic syndrome, chronic renal disease, cytokines.

* **Correspondencia:** ROC, drarosyortegac@hotmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses alguno.

Citar como: Ortega-Cortés R. Enfermedad renal crónica en niños, asociada como complicación de la obesidad y del síndrome metabólico. Rev Mex Pediatr 2015; 82(1):18-23.

Financiamiento: No hubo financiamiento.

De acuerdo con la OMS, en el 2008 más de 1.4 billones de personas en el mundo tenían sobrepeso y 500 millones más eran obesos, por otro lado, en México la obesidad ha crecido con mayor velocidad y particularmente en la infancia registrando los índices de prevalencia más altos, en tanto que la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico de los países ubicó en el 2010 a nuestro país en el primer lugar en el mundo de niños obesos, lo que es grave, ya que 80% de los niños y adoles-

centes obesos, van a ser adultos obesos, si no hay cambio en los estilos de vida.^{1,2} Es por eso que en las últimas décadas del siglo XX hay preocupación por las generaciones nacidas durante este tiempo, ya que podrían tener menor longevidad que las generaciones anteriores, debido a enfermedades asociadas a la obesidad y ofrece un panorama de los efectos de la obesidad a largo plazo.³

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para la diabetes, hipertensión, síndrome metabólico (SM) y padecimientos múltiples que contribuyen a la enfermedad renal crónica (ERC), aunque hay menos atención a la relación entre el peso corporal aumentado y las alteraciones renales tempranas.⁴ Es así como la obesidad está relacionada con la aparición temprana de glomerulomegalia, alteraciones hemodinámicas del riñón hiperfiltrante y aumento de la albuminuria, manifestaciones que aparecen por su tiempo de evolución y grado de severidad, pero que son reversibles con una pérdida de peso.⁵

El exceso de peso genera por varios mecanismos enfermedades cardiovasculares y renales como la hipertensión, dislipidemias, hiperglucemia, aterosclerosis e inflamaciones y estos trastornos a su vez pueden coexistir cuando hay exceso de grasa visceral y se atribuyen como componentes del SM, e incluso se ha planteado la hipótesis de que todos estos componentes pueden interactuar sinérgicamente, aumentando el riesgo de enfermedad renal crónica y que el exceso de grasa abdominal o visceral es la principal fuerza motriz para las alteraciones metabólicas del SM, incluyendo a la enfermedad renal crónica.⁴

Otros estudios han propuesto que la obesidad podría ser un desorden inflamatorio crónico caracterizado por producción anormal de adipocitocinas y activación de vías proinflamatorias, resultando en inducción de marcadores biológicos de la inflamación, tales como interleucina 1 (IL-1) interleucina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), FNT α (factor de necrosis tumoral alfa) y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) entre otros, que se han encontrado en concentración alta en estos enfermos; estas citocinas producen un estado crónico de bajo grado de inflamación lo que podría jugar un papel en la obesidad, la resistencia insulínica (RI), el SM y el resto de las complicaciones cardiovasculares como la ERC.⁶

SÍNDROME METABÓLICO E INICIO DE DAÑO RENAL

En las últimas décadas se ha informado un aumento significativo en la prevalencia de ERC en fase terminal,

en adultos y niños y de manera paralela ha ocurrido un incremento en la frecuencia de sobrepeso y obesidad en la población, mientras que desde hace tiempo se conoce que la obesidad y los componentes del síndrome metabólico contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, la relación con la ERC no está bien dilucidada y es un tema que ha cobrado interés en los últimos años,⁷ atribuyendo a la obesidad y al SM el deterioro de la función renal ocasionada por alteraciones metabólicas, es por eso que la obesidad visceral, la resistencia insulínica (RI) y la hiperinsulinemia han aumentado el riesgo de microalbuminuria y el deterioro progresivo de la función renal dando lugar a la ERC, por otro lado, la RI se ha identificado en niños y adolescentes desde etapas tempranas de la falla renal, en etapas 1-2.⁸

Es conveniente hacer mención que la hiperinsulinemia, la RI y la hipertensión arterial coincidan en el SM y gradualmente contribuyan a generar la progresión de la ERC, debido a mecanismos como: la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentando la resistencia vascular, activando el sistema nervioso simpático, produciendo dislipidemia, aterosclerosis, aumentando el estrés oxidativo, hipercoagulabilidad, cambios estructurales y en la función renal dando lugar glomeruloesclerosis y enfermedad renal progresiva.⁹

La hiperinsulinemia por sus efectos anabólicos, puede ser un factor contribuyente para la glomerulomegalia, resultando en una superficie mayor para filtración; en tanto la RI se ha relacionado también a un aumento de la tasa de filtración glomerular y de la fracción de filtración.¹⁰

En la patogénesis de la glomerulopatía asociada a la obesidad, la hiperfiltración renal es fundamental y los factores involucrados en ella son las altas concentraciones de insulina y sal, que junto con el sistema renina-angiotensina-aldosterona así como los glucocorticoides, llevan al incremento de la producción de las citocinas inflamatorias y daño renal.¹¹

Estudios hechos en personas adultas informan acerca de la relación en cuanto al incremento en la filtración glomerular y el alto IMC, por lo que es razonable asumir que esta hiperfiltración inducida por la obesidad, persista hasta que se haya perdido un número sustancial de glomérulos, por lo que la magnitud de la pérdida de nefronas se puede subestimar.¹⁰

La microalbuminuria (o proteinuria) es un signo temprano de la permeabilidad vascular aumentada, como resultado de anormalidades hemodinámicas intraglomerulares y esto clínicamente es una manifestación de disfunción del sistema endotelial, por lo que se considera

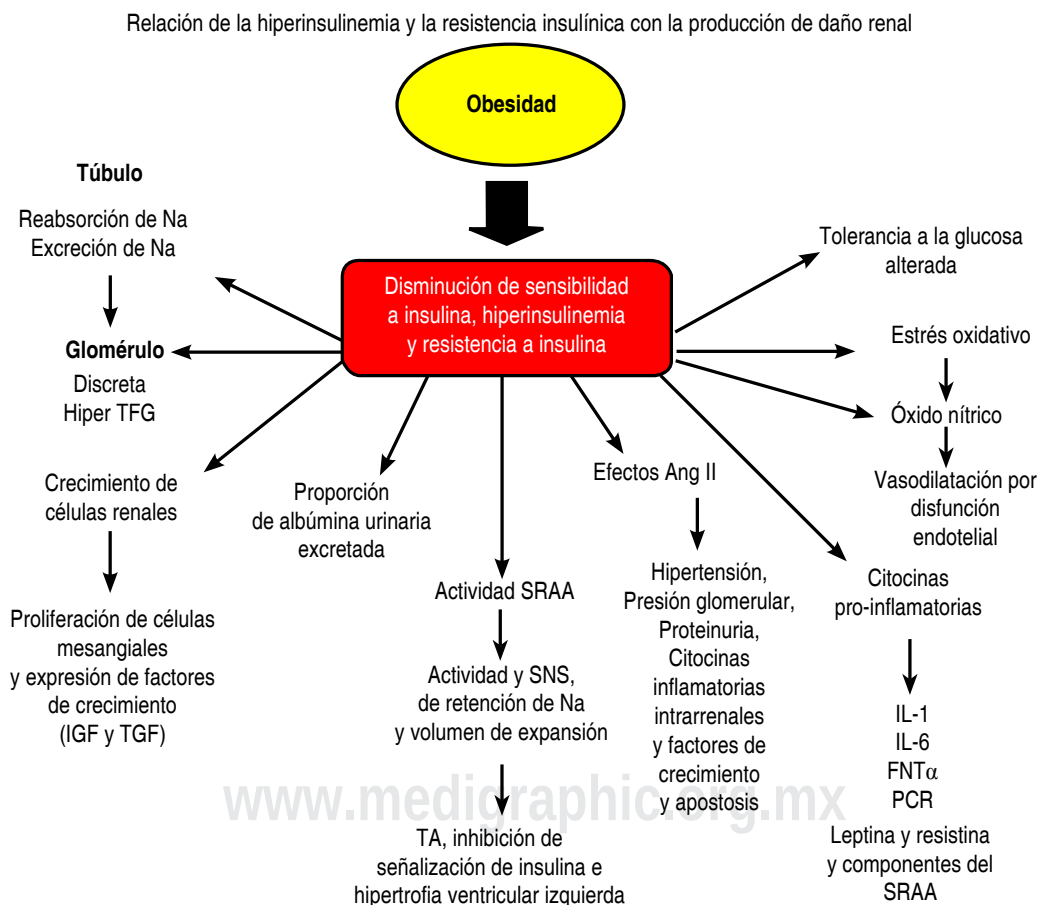
como primer signo de lesión renal en personas obesas y está asociada con la alteración renal endotelial derivada de los efectos de la RI y SM.¹² La microalbuminuria y cierto grado de proteinuria están correlacionados positivamente con el grado de la obesidad: en sujetos con y sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2).¹³ Otros autores han reportado que esta alteración se presenta sólo si coadyuvan la RI y las dislipidemias, no sólo en adultos sino también en niños obesos.⁷

En otras investigaciones en adultos se han reportado el valor predictivo de la circunferencia de cintura (CC) y el índice cintura-cadera (ICC) para la detección de pérdida incipiente de la filtración glomerular y el aumento progresivo de las mediciones CC y del ICC se asocian con una alta prevalencia de microalbuminuria, en tanto que la medición del IMC alta se asoció con hiperfiltración,¹⁴ lo que se podría justificar por el tejido adiposo visceral

como productor de adipocitocinas y marcadores inflamatorios, que genera un estado crónico de bajo grado de inflamación, generando un círculo vicioso al interactuar con otros factores de riesgo y componentes del SM, que conducen a lesión renal (*Figura 1*). Estas alteraciones son determinantes, considerando la obesidad visceral como indicador de la RI y parte del SM en adultos y niños, que son entidades prevalentes en nuestro país.

MARCADORES INFLAMATORIOS RELACIONADOS CON LA RESISTENCIA INSULÍNICA, SÍNDROME METABÓLICO Y DAÑO RENAL

La respuesta inflamación en la fase aguda se estimula en los hepatocitos y está mediada por la liberación de



NA = Sodio, TFG = Tasa de filtración glomerular; IGF = Factor de crecimiento semejante a insulina; TGF = Factor de crecimiento transformador; SRAA = Sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS = Sistema nervioso simpático; TA = Tensión arterial; Ang II = Angiotensina II. (Savino 2011).

Figura 1. Diferentes vías involucradas con la resistencia a insulina y la hiperinsulinemia para producir lesión renal.

citocinas (entre éstas las interleucinas 1 y 6) que son producidas por monocitos y macrófagos, en el sitio donde está el foco agresor. En algunas situaciones, la respuesta de fase “aguda” puede persistir durante meses o años convirtiéndose en crónica;¹⁵ en los últimos años, la inflamación crónica se ha reconocido como responsable de varias condiciones patológicas: como enfermedad cardiovascular, obesidad, diabetes y síndrome metabólico, entre otros.

Tal es el caso de las adipocitocinas que pueden inducir en el riñón cambios inflamatorios por aumento de los genes inflamatorios (FNT α , IL 6 e interferón gamma) en los glomérulos de enfermos con nefropatía asociada a la obesidad. En el riñón la IL-6 promueve la expresión de moléculas de adhesión y genera estrés oxidativo en el epitelio, mesangio y células endoteliales;¹⁶ además las adipocitocinas producidas por los adipocitos o por los macrófagos que infiltran el tejido adiposo, inducen un estado de inflamación de bajo grado que podrían justificar un rol central en la obesidad, la RI y en las complicaciones cardíacas y vasculares como la ERC, entre otras.⁶ Por otra parte, los marcadores inflamatorios PCR, IL-6, FNT α y MCP-1 juegan un papel importante con estas entidades. Sin embargo, PCR es el marcador inflamatorio más usado en la práctica clínica, y su importancia no sólo radica en su fiabilidad, sino que junto con algunos otros reactantes (proteína SAA, fosfolipasa A2) ha demostrado ser parte activa del mecanismo patogénico de la aterosclerosis. La PCR es una proteína de la familia de las pentraxinas y varios estudios mencionan que la PCR podría participar, de forma directa o indirecta, en el daño vascular e incluso su producción es estimulada también por la IL-6, la que es un biomarcador de riesgo aterogénico y cardiovascular.¹⁵

El IMC se relaciona con PCR en población con sobrepeso u obesidad, en otros estudios en enfermos con ERC se ha observado también una relación entre IMC y PCR, por otra parte, en la obesidad con distribución central parece aumentar aún más la PCR: ya que ha mostrado que el adipocito es capaz de expresar ARNm de la PCR.¹⁷ Otros investigadores informan que una concentración alta de ácido úrico en enfermos con SM, estimula la producción de PCR en las células vasculares y, además, reporta una asociación cercana a otros marcadores inflamatorios, como leucocitos, incluyendo a neutrófilos, interleucinas y FNT- α , concluyendo que el ácido úrico en la sangre debería ser considerado un importante nexo en la patogénesis entre el SM, la disfunción renal y el estado protrombótico y proinflamatorio.¹⁸

Por otro lado, la IL 6 es una citocina proinflamatoria que se encuentra elevada en sujetos obesos y la grasa intraabdominal es capaz de generar tres veces más IL-6 que la grasa subcutánea, y el drenaje venoso de esta grasa fluye directamente hacia el hígado; por otra parte, el adipocito es una fuente importante de IL-6, y se estima que un tercio de las concentraciones de IL-6 circulante tiene como origen el adipocito.¹⁵

Otros autores, establecen que concentraciones elevadas de IL-6 podría predecir el desarrollo de DM2, además siendo una potente inductora de la respuesta de fase aguda hepática estimula también la producción de PCR y fibrinógeno, entre otros, confirmando conclusiones hechas en estudios previos donde mencionan que la IL-6 correlaciona estrechamente con otros marcadores más fáciles de medir en la clínica rutinaria como PCR y el fibrinógeno sérico.¹⁹ Por otra parte, recientes investigaciones han asociado a la IL-6 en la RI y sus complicaciones, al disminuir la sensibilidad a insulina,⁶ por lo que se piensa que la IL-6 podría ser el nexo de unión entre inflamación, obesidad, estrés oxidativo, enfermedad renal y cardiovascular.¹⁵

El factor de necrosis tumoral alfa, es una citocina proinflamatoria que tiene acciones en el metabolismo lipídico, la coagulación, la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial; este mediador se encuentra alto en personas obesas, mostrando una asociación positiva con el IMC y el SM; también se informa que hay una correlación entre FNT α y CC, insulina y el HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), el cual es un índice de la RI.¹⁷

Hay también informes de que en nuestro país se han encontrado niños obesos con aterosclerosis temprana, por una asociación entre el espesor de la íntima media de la carótida (medida por ecocardiograma) con polimorfismos de FNT α .²⁰ Otros autores mencionan que la concentración elevada de FNT α estimula la generación de radicales superóxido en células glomerulares y del túbulo proximal: lo que contribuye al daño renal, al interaccionar con vías que dan lugar a disfunción endotelial, microalbuminuria, expansión mesangial y fibrosis;²¹ asimismo se ha asociado con la pérdida de la función renal progresiva con adultos portadores de factores de riesgo cardiovascular.²²

La MCP-1 es una proteína quimio-atrayente de monocitos: la que se produce en los adipocitos, en los macrófagos y en células endoteliales y se le considera como marcador inflamatorio de la obesidad, catalogándolo como citocina “clave” en la aterosclerosis y mediadora de la respuesta inflamatoria en la ERC.¹⁵

Investigaciones recientes han mostrado que la concentración de ácido úrico sérico tiene relación con el incremento del efecto inflamatorio de la MCP-1 en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal y esta respuesta química estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el estrés oxidativo a nivel de las células endoteliales, generando mayor inflamación y un deterioro de la función renal.²³ Por otra parte la MCP-1 está asociada con la enfermedad cardiovascular y esta proteína se encuentra en mayor concentración en los niños con DM2, comparándolos con niños sin diabetes, ya que inhibe la captación de glucosa estimulada por la insulina. Además se ha documentado que la MCP-1 y su receptor CCR2 funcionan como factores angiogénicos, y se consideran como pieza clave en la patogénesis y el fenotipo de la obesidad.²⁴

Por otra parte, otro estudio en adultos con peso normal y obesos, informó que la concentración de MCP-1 es más alta en los obesos y que ésta se correlaciona con el HOMA y con el índice albúmino/creatinina urinaria, concluyendo que la concentración sérica de MCP-1 se asoció con el inicio de ERC en los obesos.²⁵

Es por eso que ante el incremento de la obesidad en los niños de nuestro país, demanda no sólo en la búsqueda de alternativas en el tratamiento de las consecuencias de la obesidad como el SM, sino también que se enfoquen a conocer la fisiopatología y los mecanismos moleculares que permitan conocer mejor los inicios, el comportamiento y las complicaciones del síndrome; además es importante informar acerca de las estrategias clínico-educativas en las instituciones de salud.

CONCLUSIÓN

Por estudios en niños obesos se sabe que el daño renal puede ocurrir a una edad temprana y está asociada a una alta probabilidad de evolucionar a una enfermedad renal crónica, además de los efectos directos de la obesidad en riñón, la tríada de hipertensión, inflamación y alteraciones metabólicas colocan a niños y adolescentes con alto riesgo para disfunción renal a corto y mediano plazo; esto es alarmante, dado que la mayoría de estos niños obesos permanecen así hasta su adultez. Es así como se considera relevante el que los niños obesos sean vistos periódicamente en cuanto a su función renal, como parte del escrutinio y tamizaje para detectar y controlar complicaciones.

Tal parece que la obesidad es un poderoso factor de riesgo “modificable” para la función renal, por lo que los esfuerzos para su prevención y tratamiento en los

niños tendrían mayor impacto en la progresión de la enfermedad renal crónica de niños y adolescentes obesos.

REFERENCIAS

- Peña CMP. *El impacto de la obesidad infantil en el presupuesto público*. Edit. CIECAS. Instituto Politécnico Nacional; México; D.F. 2012.
- Rivera DJ, Hernández AM, Aguilar SC, Vadillo OF, Murayama RC. *Obesidad en México: recomendaciones para una política de estado*. Academia Nacional de Medicina, UNAM. México, DF, 2013.
- Freemark M. *Pediatric obesity: etiology, pathogenesis and treatment*. USA. Humana Press, 2010.
- Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hipertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014; 7: 75-88.
- Eknoyan G. Obesity and chronic kidney disease. *Nefrología*. 2011; 31(4): 397-403.
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006; 17(1): 4-12.
- Doyon A, Schaefer F. The prodromal phase of obesity-related chronic disease: early alterations in cardiovascular and renal function in obese children and adolescents. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(4): 50-57.
- Kelishadi R, Gheissari A, Bazookar N, Taslimi M, Ardalan G. Renal complications of obesity and metabolic syndrome in Iranian obese children. *J Res Med Sci*. 2013; 18(3): 178-183.
- El Atat F, Stas S, McFarlane SI, Sowers JR. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2816-2827.
- Ritz E. Obesity and chronic kidney disease: how to assess the risk? *Am J Kid Dis*. 2008; 52(1): 1-6.
- Piñeiro R, Callejas K, Pacheco L, Duarte MC, Valdés A, Martínez R. Microalbuminuria en adolescentes obesos. *Rev Cub Ped*. 2008; 9: 12-20.
- Whaley-Connell A, Pavey BS, Afroz A, Bakris G. Obesity and insulin resistance as risk factors for chronic kidney disease. *J Cardiometa Syndr*. 2006; 1: 209-214.
- Savino A, Pelliccia P, Chiarelli F, Mohn A. Obesity-related injury in childhood. *Horm Res Paediatr*. 2010; 73: 303-311.
- Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de Zeeuw D, Gans RO, de Jong PE. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 733-741.
- Zulet M, Puchua B, Navarro C, Martí A, Martínez J. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp*. 2007; 22(5): 511-527.
- Spoto B, Zocalli C. Spleen IL-10, a key player in obesity-driven renal risk. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28:1061-1064.
- Goicochea MA. Inflamación crónica en pacientes con enfermedad renal crónica: marcadores inflamatorios, valor pronóstico y estrategias terapéuticas. *Tesis doctoral de la Universidad Complutense de Madrid Facultad de Medicina*. Madrid, España 2011; ISBN: 978-84-694-6248-5.
- Zapolski T, Wacinski P, Kondracki B, Rychta E, Burazynska MJ, Wysokinski A. Uric acid as a link between renal dysfunction and both pro-inflammatory and prothrombotic state in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease. *Kardiologia Pol*. 2011; 69(4): 319-326.
- Mendoza-Carrera F, Ramírez-López G, Ayala-Martínez NA, García-Zapén AG, Flores-Martínez SE, Sánchez-Corona J. Influence of CRP, IL-6 and TNFA gene polymorphisms on circulating levels of C-reactive protein in Mexican adolescents. *Arch Med Res*. 2010; 41: 472-477.

20. González-Enríquez GV, Rubio-Benítez MI, García-Gallegos V, Portilla-de Buen E, Troyo-Sanromán R, Leal-Cortés CA. Contribution of TNF-308A and CCL2-2518A to carotid intima-media thickness in obese mexican children and adolescents. *Arch Med Res.* 2008; 39: 753-759.
21. Raimundo M, Lopes JA. Metabolic syndrome, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: A dynamic and life-threatening triad. *Card Res Pract.* 2011; 74: 11-16.
22. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri G, Curhan G. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68: 237-245.
23. Cirillo P, Sato W, Reungjui S, Heinig M, Gersh M, Sautin Y et al. Uric acid, the metabolic syndrome, and renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: S165-168.
24. Bastarrachea RA, López JC, Bolado V, Téllez J, Laviada H, Comuzziea A. Macrófagos, inflamación, tejido adiposo, obesidad y resistencia a la insulina. *Gac Med Mex.* 2007; 143: 505-512.
25. Fu CP, Lee IT, Sheu WH, Lee WJ, Liang KW, Lee WL, Lin SY. The levels of circulating and urinary monocyte chemoattractant protein-1 are associated with chronic renal injury in obese men. *Clin Chim Acta.* 2012; 413(19-20): 1647-1651.



4^a Cumbre Nacional de Pediatría

10-12 JUNIO 2015 • WTC CIUDAD DE MÉXICO

Informes de Costos y Becas del Evento en la Sociedad Mexicana de Pediatría A.C.

Tehuantepec N° 86-503, Col. Roma Sur, C.P. 06760, México, D.F.
Teléfonos: 5564 8371, 5564 7739 y 5264 8308
E-mail: smp1930@socmexped.org.mx
www.socmexped.org.mx

Costos:

- Médicos: \$1500.00
- Enfermeras, residentes y estudiantes: \$750.00

Depósitos:

A nombre de:
Sociedad Mexicana de Pediatría, A. C.
Banco: BANORTE
Cuenta: 0177161991
Clabe bancaria: 072180001771619910

Celebrando



85 años
al servicio de la niñez



Sociedad Mexicana de Pediatría