

## Autofagia y riñón graso en obesidad y diabetes mellitus tipo 2

### *Autophagy and fatty kidney in obesity and type 2 diabetes mellitus*

Abril del Campo<sup>1</sup>, María Calzetta<sup>1</sup>, Josefina Cornejo<sup>1</sup>, Francisca Pita Romero<sup>1</sup>, Francisco Rivera<sup>1</sup>,  
María Inés Vaccaro<sup>3,4</sup>, Claudio Daniel González<sup>1,2,3</sup>

#### RESUMEN

La obesidad es una entidad que actúa como factor de riesgo para el desarrollo de hígado graso no alcohólico; esto es particularmente importante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En los últimos años ha ganado presencia científica una entidad fisiopatológicamente relacionada, llamada riñón graso, que podría contribuir al desarrollo de complicaciones renales y extrarrenales en estos pacientes.

La enfermedad renal grasa se asocia a insulinorresistencia e hiperinsulinemia, alteraciones hormonales y glomerulopatía con el posterior desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC), resultado del depósito de grasa perirrenal, pararenal, ectópico y parenquimatoso. La enfermedad renal grasa se vincula con diversas alteraciones de los mecanismos que regulan la autofagia, lo que podría derivar en el desarrollo de alternativas terapéuticas relevantes. En este sentido, el objetivo de esta revisión narrativa fue reseñar los principales mecanismos a través de los cuales se verifica la asociación entre la enfermedad renal grasa y las alteraciones de la autofagia, así como sus potenciales implicaciones clínicas y terapéuticas actuales y futuras.

**Palabras clave:** riñón graso; autofagia; mitofagia; obesidad; diabetes mellitus; insulinorresistencia; insulina; hiperglucemia; hipertensión; nefropatía; glomerulopatía; proteinuria; triglicéridos; adiponectina; AMPK; mTOR; lipotoxicidad.

#### ABSTRACT

*As it is commonly known, obesity acts as a risk factor for the development of non alcoholic fatty liver disease. This is of particular relevance in patients with type 2 diabetes. A growing body of evidence developed in the last years contributed to define an entity known as fatty kidney disease, in which obesity also plays a key role in its development. Fatty kidney disease is associated with insulin resistance, high blood insulin levels, hormonal alterations and glomerulopathy with a consequent trend to develop chronic kidney disease (CKD) in some patients due to the perirenal, pararenal, ectopic and parenchymatous fat deposit. This deposit has shown to present an association with several abnormalities in the autophagic flow; these alterations may guide to the development of new therapeutic alternatives within the field of kidney diseases associated with fat deposition. The objective of this narrative review is to review the key mechanisms linking fatty kidney disease and autophagy alterations, as well as their clinical and therapeutic implications.*

**Key words:** kidney fatty; autophagy; mitophagy; obesity; diabetes; insulin resistance; insulin; hyperglycemia; hypertension; nephropathy; glomerulopathy; proteinuria; triglycerides; adiponectin; AMPK, mTOR, lipotoxicity.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (65-73)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (65-73)

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología, Escuela de Medicina, Instituto Universitario Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Comité de Farmacología, Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular Profesor Alberto Boveris (IBIMOL), CONICET, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Instituto Universitario Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Medicina Traslacional, Hospital Universitario CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Francisco Rivera

E-mail: fran99rivera@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 19/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 3/4/24

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

La disposición ectópica de la grasa es un fenómeno común a muchos órganos y el riñón no es la excepción. Aunque varias de las implicaciones de esta disposición anómala de lípidos en términos endocrinológicos y cardiovasculares aún están por determinarse, una serie de evidencias sugiere que la presencia del así llamado, "riñón graso" (enfermedad del riñón graso, *fatty kidney disease*, FKD) constituye una entidad clínica de creciente interés y relevancia. La FKD podría contribuir a la hiperglucemia, la hipertensión y a la evolución de la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes obesos, con o sin diabetes mellitus (DM)<sup>1</sup>. Varios de estos factores, a su vez, aceleran la progresión de la enfermedad y empeoran sus condiciones.

Es frecuente observar depósitos de tejido adiposo visceral alrededor del riñón, tejido adiposo perirrenal y pararenal, además de los depósitos ectópicos de grasa dentro de los senos e hilos renales. Las implicancias de estas formas de depósitos de grasa son importantes no solo en términos metabólicos, sino incluso mecánicos<sup>2</sup>.

Como se mencionó anteriormente, el depósito parenquimatoso de lípidos es capaz de modificar funciones celulares esenciales con las correspondientes consecuencias clínicas. Se ha postulado que la lipotoxicidad, el estrés oxidativo asociado y concurrente, y el tiempo de exposición a estos factores se corresponden con anomalías funcionales y estructurales que pueden convertirse en definitivas<sup>3</sup>.

La obesidad central, junto con otros factores de riesgo cardiovascular, se ha asociado con el desarrollo de ERC y, a su vez, se ha establecido una relación entre el aumento del contenido de lípidos renales y la hiperfiltración renal, la glomerulopatía asociada a la obesidad y la nefropatía diabética en pacientes con DM<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista de la biología celular, todos estos mecanismos se vinculan con alteraciones de los procesos que caracterizan a la autofagia. La autofagia es un proceso metabólico celular que dirige componentes al lisosoma<sup>5</sup>; mecanismos relacionados con la autofagia explican muchos otros fenómenos, incluyendo la secreción de péptidos de relevancia biológica.

La autofagia permite el reciclado de partículas, porciones de citoplasma y organelas con el propósito de obtener energía. Juega también un papel central en el mantenimiento de la calidad de diversos componentes celulares, y posibilita la degradación de mitocondrias dañadas o envejecidas, acúmulos

de proteínas deterioradas o mal plegadas y otras partículas con el objetivo de facilitar su depuración del microambiente intracelular. Esta función de "control y mantenimiento" es esencial para comprender la relevancia de la autofagia en la supervivencia celular<sup>5</sup>. La evidencia actual sugiere que las alteraciones profundas en los mecanismos de la autofagia podrían asociarse con las alteraciones morfológicas, estructurales y funcionales que caracterizan a la FKD.

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica de las alteraciones descritas, sus potenciales implicaciones fisiopatológicas y clínicas, y sus derivaciones farmacoterapéuticas.

## Localización, selección y recolección de la bibliografía

Se implementaron diversos métodos para garantizar la calidad en la recopilación de la información. Inicialmente, se emplearon estrategias de búsqueda sistemática en múltiples bases de datos académicas como PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando términos relevantes y combinaciones de palabras clave para identificar estudios pertinentes (riñón, obesidad, autofagia, ERC, riñón graso). Esta fase de localización de datos se complementó con la revisión de listas de referencias de los estudios incluidos para identificar trabajos adicionales relevantes.

Una vez recopilados los estudios pertinentes, se procedió a la fase de selección, en la cual se aplicaron criterios de inclusión y exclusión predefinidos. Estos criterios se basaron en la relevancia del contenido para los objetivos de esta revisión, la calidad metodológica de los estudios y la disponibilidad de datos necesarios para el análisis. Asimismo, se realizó una evaluación independiente de cada estudio por parte de cuatro autores para garantizar la consistencia en el proceso de selección. Una vez completada la selección, se llevó a cabo la recolección y síntesis de datos, se extrajo la información relevante de los estudios incluidos y se analizó críticamente. Este proceso permitió generar conclusiones significativas que contribuyeron a la literatura existente sobre riñón graso, autofagia, obesidad y DM.

## Fisiopatología de la FKD. Mecanismos de desarrollo e impacto clínico

*Los cambios estructurales detectados en la FKD se asocian con alteraciones metabólicas, prooxidativas y proinflamatorias*

Durante los últimos años, varios estudios lograron diversos descubrimientos relacionados con la fisiopatología del riñón graso. La obesidad, el

deterioro de la función renal y sus consecuencias se encuentran íntimamente relacionados. Notablemente, el riesgo se incrementa de manera importante frente a comorbilidades como la DM y la hipertensión, así como por el mismo acúmulo del tejido adiposo (frecuentemente invadido por células inflamatorias) y su producción de diferentes adipocinas. Estas últimas conducen a inflamación, estrés oxidativo, alteración del metabolismo lipídico, activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), y a anomalías en la producción y sensibilidad a la insulina<sup>6</sup>.

La glomerulopatía hipertrófica, la expansión de la matriz mesangial y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria son los principales hallazgos en la enfermedad renal asociada a la obesidad. Los mecanismos moleculares que conducen a la patología renal incluyen el metabolismo anormal de los lípidos, la lipotoxicidad, la inhibición de la AMP quinasa (AMPK) y el estrés del retículo endoplásmico. El estrés a nivel de los podocitos es probablemente la principal fuerza impulsora en el desarrollo de proteinuria y glomeruloesclerosis.

En términos fisiopatológicos, la acumulación de grasa induce efectos renales como hiperfiltración, hipertensión glomerular, albuminuria, insulinorresistencia renal y producción de citoquinas proinflamatorias<sup>7,8</sup>. La acumulación de lípidos ectópicos en los riñones conlleva cambios (tanto estructurales como funcionales) en las células mesangiales, podocitos y células del túbulo proximal<sup>9</sup>. En personas con obesidad, se produce un mecanismo de hiperfiltración destinado a satisfacer las mayores demandas metabólicas por el aumento de la masa corporal. El incremento de la presión intraglomerular conduce al daño en la estructura renal y aumenta el riesgo de desarrollar ERC a largo plazo<sup>6</sup>.

Se ha descrito que la disminución de las resistencias vasculares preglomerulares sumado a un aumento del flujo plasmático glomerular deriva en hipertensión glomerular. También se detectó que el aumento del flujo plasmático renal es mayor que la tasa de filtrado glomerular (TFG), de modo que se puede inferir que la vasodilatación es principalmente de la arteriola aferente, con consecuente hiperfiltración glomerular<sup>10</sup>. A su vez, se observó una reabsorción aumentada de sodio y glucosa por parte de SGLT -1 y 2, que lleva a una caída de la retroalimentación tubuloglomerular que genera mayor vasodilatación preglomerular y aumento del filtrado<sup>10,11</sup>. Esta constelación de factores también puede acelerar la pérdida de la función renal en pacientes con diver-

sas enfermedades renales primarias y función renal descompensada. Además, la acumulación de triglicéridos (TG) y la elevación de las concentraciones tisulares de citoquinas proinflamatorias parecen asociarse con la lipotoxicidad generada por metabolitos de TG y un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO).

Como se desarrolló previamente, la FKD parece asociarse con la llamada glomerulopatía relacionada con la obesidad (GRO). Esta entidad se caracteriza por el desarrollo de proteinuria de rango habitualmente subnefrótico, con ausencia de edemas, hipoalbuminemia y de progresión indolente<sup>10,11</sup>. A nivel histológico, se observa glomerulomegalia, estrechamiento microvascular y pérdida de podocitos. Esto produce un incremento del estrés mecánico de los podocitos restantes, los cuales se hipertrofian a efectos de cubrir zonas desnudas. Pueden hallarse lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en casos de proteinuria moderada a severa<sup>5-11</sup>. Se ha encontrado que algunos pacientes con GRO también presentan cambios similares a los hallados en ciertos estados incipientes de nefropatía diabética, como aumento de la matriz mesangial y esclerosis mesangial focal moderada, incluso engrosamiento moderado focal de las membranas glomerulares y tubulares basales<sup>12</sup>.

Diferentes estudios han puesto en evidencia que en pacientes con GRO o con FKD se registra un exceso de la actividad del SRAA. Se ha postulado que este aumento de la actividad es secundario a cambios compresivos a nivel del hilio renal por acúmulo de grasa ectópica, lo que involucra cambios hemodinámicos que también podrían atribuirse al aumento de la presión intraabdominal asociada con la obesidad. Sin embargo, la síntesis de los diferentes componentes del SRAA por el tejido adiposo visceral, así como por la estimulación neurohormonal inducida por el sistema simpático exacerbado por la obesidad, podrían también explicar dicho fenómeno<sup>10-12</sup>. Naturalmente, el exceso en la actividad del SRAA llevaría a la hiperfiltración mediante diferentes mecanismos, dentro de los cuales el exceso de aldosterona estimula la liberación de radicales libres lo que culmina en injuria renal característica de la GRO.

Adicionalmente, se ha propuesto que el exceso de VLDLc, LDLc, TG y cristales de colesterol en la nefrona, sobre todo a nivel del epitelio tubular proximal y en los podocitos, conduce a la formación de lipoperóxidos que promueven la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ , y que culmina en la acumulación de célu-

las inflamatorias, injuria del tejido, muerte celular y formación de radicales libres, con la consecuente progresión a ERC<sup>8</sup>. TNF- $\alpha$  forma parte del desarrollo de fibrosis renal, mientras que el incremento de IL-6 pareciera ser un factor de riesgo de injuria renal relacionada con la obesidad<sup>9,10</sup>. En pacientes con sobrepeso u obesidad, la actividad ATP-citrato liasa se encuentra sobreestimulada en podocitos, células mesangiales y tubulares provocando un exceso de acetil-CoA, sustrato de lipogénesis y acetilación de histonas que promueve injuria renal<sup>12</sup>.

Asimismo, la adiponectina normalmente ejerce un rol protector en los podocitos mediante la estimulación de la AMPK. Sin embargo, en la obesidad central, las concentraciones y la actividad de dicha hormona están disminuidas, de modo que la barrera glomerular se vulnera<sup>10,12</sup>. Por otro lado, el exceso calórico estimula la liberación de fetuina-A, que disminuye la producción de adiponectina y la activación de receptores de células hepáticas y podocitos, contribuyendo a una reducción del número de podocitos y al consecuente desarrollo de proteinuria<sup>10</sup>. En modelos animales, a su vez, la resistina, aparentemente aumentada en presencia de obesidad, induce citoquinas inflamatorias como las mencionadas anteriormente (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12)<sup>12</sup>.

*Diversas modificaciones en la expresión de proteínas receptoras, sus mecanismos de transducción celular y de la función, y la estructura mitocondrial se asocian con alteraciones morfológicas renales y probablemente con complicaciones clínicas*

A nivel tisular se ha sugerido que diversas alteraciones en los mecanismos de transducción de señales podrían vincularse con el desarrollo de FKD. CD36 es una glicoproteína transmembrana multifuncional que media la captación de LDL oxidado. Esta molécula muestra alta expresión en las células epiteliales tubulares proximales y distales, podocitos, células mesangiales, endotelio microvascular y macrófagos intersticiales. A su vez, es el principal sistema de captación de lípidos en el riñón y juega un papel central en el desarrollo y progresión de la ERC.

La inflamación crónica de grado leve a moderado, característicamente presente en la obesidad, induce la expresión de CD36, lo que parece agravar el daño renal y acelera la progresión de la enfermedad. En los podocitos, la absorción de ácido palmítico mediada por CD36 resultó en un aumento dosis-dependiente en los niveles de ERO, activación de vías proapoptóticas y depleción de ATP<sup>13</sup>. También, la unión del LDL oxidado a CD36 conduce a la apoptosis de los podocitos

y a células tubulares renales por la formación de ERO y producción de trombospondina-1<sup>8</sup>.

Otras proteínas que facilitan la captación de ácidos grasos son las FABPm (*plasma membrane fatty acid binding proteins*). Constituyen una familia de proteínas de unión a ácidos grasos. La E-FABP (*epidermal*), la L-FABP (*liver*) y la H-FABP (*heart*) se expresan a nivel renal. Las proteínas plasmáticas de unión a ácidos grasos también facilitan la transactivación de PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  inducida por ácidos grasos poliinsaturados y participan en los procesos de síntesis de lípidos a nivel renal<sup>13</sup>. Proteínas de la familia Klotho se han asociado con acumulación de lípidos en varios tejidos. La subfamilia alfa de estas proteínas media efectos antiinflamatorios y antioxidativos. La subfamilia beta activa al FGF-2. La deficiencia de Klotho se asocia con senescencia celular renal vinculado con dislipemia. Sin embargo, la modulación farmacológica de estas proteínas no ha resultado hasta el momento en conclusiones definitivas.

La disfunción y el daño estructural mitocondrial asociados a la lipotoxicidad cumplen también un rol en la fisiopatología de esta entidad. Las alteraciones mitocondriales frecuentemente se asocian a reducción del tamaño celular, con alteraciones en la densidad de la matriz celular que, en ocasiones, puede relacionarse con una pérdida de hasta un 50% de la masa celular<sup>10</sup>. Se ha concluido que la acumulación de ácidos grasos en la mitocondria de las células tubulares renales (especialmente las del túbulo proximal) es un hallazgo patológico común en estos pacientes<sup>8</sup>. El incremento de metabolitos tóxicos lipídicos (especialmente el diacilglicerol y la ceramida) podría ser responsable de las alteraciones en la función mitocondrial. Dicha disfunción disminuiría la capacidad de oxidación de los ácidos grasos, llevando a la acumulación grasa e insulino-resistencia y generando una suerte de círculo vicioso<sup>5</sup>. Se ha propuesto que la nefropatía diabética presenta un aumento significativo de las diferentes vías involucradas en el consumo de lípidos y un deterioro de la expresión de las enzimas implicadas en la beta oxidación. Esto se debe a que la actividad de la AMPK se encuentra disminuida en varios tejidos, incluyendo riñones, en dietas ricas en grasas<sup>14</sup>.

En este ambiente, y bajo estas condiciones, alteraciones en los procesos de autofagia son esperables. Como se desarrollará en los siguientes apartados, las modificaciones en la expresión y función de dos enzimas, AMPK y mTOR (*mammalian target of rapamycin*), juegan un papel importante en la alteración de la autofagia en las células renales.

## Autofagia y enfermedad del riñón graso

Como se describió al comienzo, por autofagia se entiende un proceso catabólico que dirige componentes al lisosoma. Por ejemplo, en respuesta al estrés oxidativo, la autofagia se activa de modo de eliminar organelas dañadas (como las mitocondrias) o moléculas alteradas (proteínas mal plegadas, proteínas anómalas, entre otras). Naturalmente, el déficit o el exceso de autofagia puede asociarse a enfermedades agudas y crónicas, varias de ellas degenerativas. Alteraciones de la autofagia son notables en la ERC y existen evidencias de un rol relevante en la fisiopatología de la FKD.

Existen tres formas "convencionales" o canónicas de autofagia: 1) microautofagia; 2) autofagia mediada por "chaperonas"; 3) macroautofagia<sup>15</sup>. Esta última es fundamental en la eliminación de organelas alteradas y de grandes agregados proteicos. Se trata de un proceso de múltiples pasos a través de los cuales se constituye una vesícula de doble membrana llamada "autofagosoma". Los autofagosomas se fusionan por lo general con lisosomas para constituir los denominados "autolisosomas", que resultan en la degradación del material secuestrado. Contamos con mucha más evidencia acerca del posible rol de la macroautofagia en la FKD, por lo cual le dedicaremos la mayor parte de nuestra revisión.

La densidad de autofagosomas en una muestra de tejido resulta de la activación, la intensidad y la fluidez del camino que conduce a la formación de los autolisosomas. Por tanto, la densidad de autofagosomas como el flujo autofágico son relevantes para entender su importancia en una entidad clínica determinada. El flujo autofágico es una medida de la actividad de degradación mediada por autofagia.

La macroautofagia (a partir de ahora, denominada simplemente autofagia) reconoce formas no selectivas y selectivas. Entre estas últimas se encuentran, por ejemplo, la eliminación específica de mitocondrias (mitofagia), la activación de zimógenos en el páncreas (zimofagia) y de peroxisomas (pexofagia).

Además de los mecanismos convencionales, existen procesos de autofagia "no canónicos". Algunos mecanismos no convencionales de secreción de péptidos y proteínas requieren de la integridad de vías y ciertas proteínas que participan de la autofagia convencional.

Las moléculas mTOR y AMPK están críticamente asociadas con los mecanismos moleculares centrales vinculados con la regulación de la autofagia (aunque existen formas de autofagia independientes de estas vías). Esta última enzi-

ma opera como un sensor de energía. La primera integra los efectos de diversos factores de crecimiento con las señales que informan la disponibilidad de nutrientes, de modo que cumple un papel central en el crecimiento celular. La activación de mTOR tiende a ejercer un efecto inhibitorio de la autofagia, en tanto que AMPK es un activador del proceso<sup>16</sup>. El mecanismo de la autofagia requiere la participación de muchas otras proteínas, entre las cuales las proteínas ATG (*autophagy related gen*) juegan un rol fundamental.

Se han informado alteraciones en la función del mTOR en modelos experimentales de riñón graso. La hiperinsulinemia se asocia a una estimulación de mTORC1, con lipogénesis y crecimiento celular, y contribuye a la inhibición de la autofagia. Ello podría vincularse con una insuficiente eliminación de moléculas y organelas dañadas, con alteraciones de la funcionalidad e incremento adicional de la producción de ERO. Factores de crecimiento, por su parte, pueden sobreestimar la vía mTORC2 y generar cambios en la remodelación de la actina y de la supervivencia celular. Estos efectos podrían asociarse, al menos en parte, al desarrollo de glomeruloesclerosis y proteinuria. Además, se ha observado que un aumento de la actividad de esta vía podría contribuir a algunas de las alteraciones características de la nefropatía diabética<sup>5</sup>. La activación de mTOR se vincula con la acumulación de lípidos ectópicos en los podocitos, fenómeno que podría modificar la sensibilidad a la insulina en dichas células y llevar a modificaciones de la apoptosis<sup>5</sup>.

Se han descrito alteraciones de la autofagia en diversos tipos celulares renales (podocitos, células mesangiales, células tubulares, etc.). Las anomalías que pueden conducir a daño severo en los podocitos impactan de manera decisiva en la fisiología renal, dado que presentan una capacidad muy limitada de reemplazo. La población podocitaria está constituida por células terminalmente diferenciadas. Naturalmente, en células de este tipo, la autofagia cumple un rol importante en la renovación de estructuras envejecidas y acúmulos de proteínas anormales.

Los podocitos y las células tubulares proximales renales expresan AMPK<sup>17</sup>. La actividad de la AMPK regula el transporte tubular activo y permite a las células renales sobrevivir en estados de baja energía. Elevados cocientes AMP:ATP bajo hipoxia, ejercicio o inanición se asocian con una activación alostérica de AMPK. Por otro lado, patologías como la DM2 y la obesidad, caracterizadas por acumulación lipídica ectópica, se relacionan

con una disminución de la actividad de la AMPK.

La obesidad y la DM contribuyen asimismo a un aumento en la expresión de las SREBP (*sterol regulatory element binding proteins*) que están implicada en el metabolismo de ácidos grasos y colesterol. La familia de proteínas SREBP induce la síntesis de ácidos grasos. Particularmente, SREBP1 contribuye a la síntesis *de novo* de ácidos grasos al regular la acetil-CoA carboxilasa y la síntesis de ácidos grasos. En modelos experimentales, el bloqueo de canales de calcio con altas concentraciones de dihidropiridinas reduce la actividad de la AMPK e incrementa la actividad de SREBP 1/2, y la formación de lípidos intrarrenales, aportando información acerca del papel de la desregulación de la AMPK en la acumulación de lípidos renales a través de la vía SREBP. De este modo, el incremento en las concentraciones de ácidos grasos intracelulares puede llevar a la acumulación de metabolitos lipídicos tóxicos como el diacilglicerol y ceramidas. Ambos se conocen por estar involucrados en la inflamación y resistencia a la insulina, y son activadores endógenos de la proteína quinasa C y PP2A<sup>17</sup>.

Estas disfunciones registradas en la actividad de

la AMPK y mTOR parecen explicar en parte algunas de las alteraciones en el flujo autofágico encontrados en diversos modelos experimentales de FKD<sup>18</sup>.

Yamahara et al. sugieren que la hiperactivación de la vía mTOR se asocia a una disminución de la autofagia en condiciones de obesidad, la cual exacerbaría lesiones tubulointersticiales inducidas por proteinuria<sup>19</sup>.

Las células tubulares presentan una elevada densidad de mitocondrias. En condiciones de obesidad y depósito lipídico intracelular se han detectado alteraciones de la mitofagia que pueden contribuir a las anomalías asociadas con FKD. Las anomalías mitocondriales se vinculan a una distorsión en el balance lipogénesis/lipólisis. A su vez, la acumulación de ácidos grasos no esterificados contribuye al deterioro de la función mitocondrial<sup>20</sup>.

Incluso no está claro si las alteraciones en los procesos autofágicos preceden o son consecuencia de la acumulación distópica de lípidos, pero resulta evidente la participación de estas anomalías en la génesis, evolución y pronóstico de la FKD. La potencial relevancia de las alteraciones autofágicas presentes en la FKD, y sus posibles implicaciones fisiopatológicas, se resumen en la Tabla.

Autofagia en la fisiología renal normal	Alteraciones de la macroautofagia en la fisiopatología de la FKD y sus implicaciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>. Esencial para mantener la integridad del riñón y su funcionamiento adecuado</li> <li>. Rol protector sobre el parénquima renal al prevenir fibrosis</li> <li>. Rol protector al prevenir la inflamación</li> <li>. Regular la integridad de la barrera de filtración glomerular</li> <li>. Contribuir a la homeostasis renal regulando el flujo de autofagia en las células renales</li> <li>. Aumentar el glucagón, lo que induce la autofagia en varios tejidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Acumulación de organelas deterioradas y de proteínas mal plegadas</li> <li>. Acumulación de mitocondrias y aumento en la formación de ERO</li> <li>. Activación de señales proapoptóticas</li> <li>. Daño del podocito e hipertrofia</li> <li>. Incremento en la secreción no convencional de moléculas proinflamatorias como la IL-1β y las enzimas degradadoras de insulina</li> <li>. Desarrollo de fibrosis renal mediada por WNT1</li> <li>. Contribución al desarrollo de glomeruloesclerosis y daño en la barrera de filtración glomerular por la delección de ATG5</li> <li>. Aumento de la tasa de senescencia células epiteliales del túbulo proximal</li> <li>. Alteración del citoesqueleto de los podocitos</li> <li>. Inducción de piroptosis, asociada a muerte celular</li> <li>. Aumento de la excreción de proteínas, lo que promueve una lesión tubular progresiva</li> </ul>

ERO: especies reactivas de oxígeno; WNT1: inducible signaling pathway protein-1; FKD: fatty kidney disease.

**Tabla:** Autofagia en la fisiología renal y fisiopatología de la autofagia en FKD y su potencial progresión a estadios avanzados de insuficiencia renal<sup>5</sup>.

### Perspectivas farmacológicas

Se han evaluado las acciones de diversos grupos de fármacos sobre el contenido graso renal, en particular en modelos animales<sup>21</sup>. Algunas evidencias en humanos parecerían consistentes con estos hallazgos en modelos experimentales.

Se observó que, en roedores sometidos a una dieta alta en grasa, la metformina a través de una activación de la vía AMPK/PPARα y una supresión de SREBP1 inhibe la vía SREBP1/FAS, regula el metabolismo lipídico renal y reduce el contenido graso.

Interesantemente, diversos estudios desarrollados con metformina la muestran como un regulador de la autofagia que tiende a restaurar su normalidad frente a diversos estimulantes o depresores de la misma. Al menos en parte, estas acciones podrían explicarse por su efecto activador de las señales mediadas por AMPK<sup>22</sup> (Figura). A pesar de todos estos efectos descritos en animales, los beneficios de la metformina sobre la FKD en humanos aún no se han demostrado de manera convincente.

Los agonistas PPAR-γ (pioglitazona, rosiglitazo-

na) parecen restaurar mecanismos autofágicos a través de la activación de AMPK y otros mecanismos independientes de la actividad de esta enzima. Diversos estudios desarrollados en modelos animales demostraron una restauración de la mitofagia en hepatocitos, e investigaciones en seres humanos evidenciaron efectos beneficiosos en pacientes con esteatosis hepática. Los datos disponibles respecto de sus efectos a nivel renal son menos abundantes. Sin embargo, se ha probado un efecto protector de la fibrosis renal a través de la modulación de mecanismos epigenéticos. Esto puede resultar en una normalización de los mecanismos autofágicos desregulados en presencia de altas concentraciones de TGF-beta<sup>21</sup>. Por lo pronto, no se han establecido con claridad las implicaciones clínicas derivadas de estos efectos en la FKD.

Por su parte, los inhibidores de SGLT-2 constituyen fármacos muy importantes en el tratamiento de la DM2 que reducen el riesgo de morbimortalidad cardiovascular y sus efectos nefroprotectores<sup>24</sup>. Estas drogas producen cierta reducción de peso, lo que podría explicar parte de sus potenciales beneficios renales, pero la complejidad de los mecanismos que resultan de la inhibición de SGLT-2 impiden evaluar de manera aislada la contribución de la reducción ponderal en la biología de la FKD.

La contribución de los efectos de los inhibidores de SGLT-2 sobre FKD (y en consecuencia, sobre la nefroprotección) podría exceder el simple efecto de una depleción de masa grasa<sup>25</sup>. Así, por ejemplo, se ha señalado que los inhibidores de SGLT-2 pueden reducir la lipotoxicidad con o sin una sustancial reducción de la masa grasa total. De este modo, la reducción de los efectos prooxidativos y proinflamatorios inducidos por estos fármacos podrían explicar parcialmente sus efectos nefroprotectores.

En un modelo animal de roedores con síndrome de Alport, la administración de empagliflozina fue capaz de reducir la lipotoxicidad a nivel podocitario y el empeoramiento de la función renal<sup>25</sup>.

No obstante, la extensión de las conclusiones de estudios como estos a un entorno clínico diferente, como el de la FKD, requiere mayor investigación. De modo similar, aún puede ser prematuro extender hallazgos obtenidos en modelos de enfermedad grasa del hígado al campo de la FKD. Aun cuando existe considerable variabilidad en lo que respecta a la duración de los estudios llevados a cabo, los inhibidores de SGLT-2 mejoran marcadores no invasivos de esteatosis hepática y existe evidencia sobre modificaciones estructurales tanto en imágenes como

en diversos modelos animales<sup>1,26</sup>. Sin embargo, los efectos sobre la FKD fueron mucho menos estudiados, aunque podrían contribuir a un menor deterioro en la función renal en pacientes con DM2 y obesidad. Sin dudas, los inhibidores de SGLT-2 restauran los mecanismos autofágicos renales, así como la acumulación lipídica intracelular y la lipotoxicidad los deterioran. Diversos modelos experimentales probaron en células renales que los inhibidores de SGLT-2 incrementan la actividad de AMPK y restauran el flujo autofágico cuando se encuentra deteriorado. También incrementan la señalización mediada por sirtuina-1 (aumentando el cociente SIRT1/HIF-2 alfa)<sup>27</sup>. Esta activación resulta de un proceso de optimización de la utilización renal de sustratos a efectos de obtener energía<sup>28</sup>. A su vez, la mejora en la autofagia contribuye a tal optimización, en parte contribuyendo a una mejor función mitocondrial, que se asocia a una reducción de la lipotoxicidad y de los depósitos lipídicos a nivel tisular renal<sup>28</sup>.

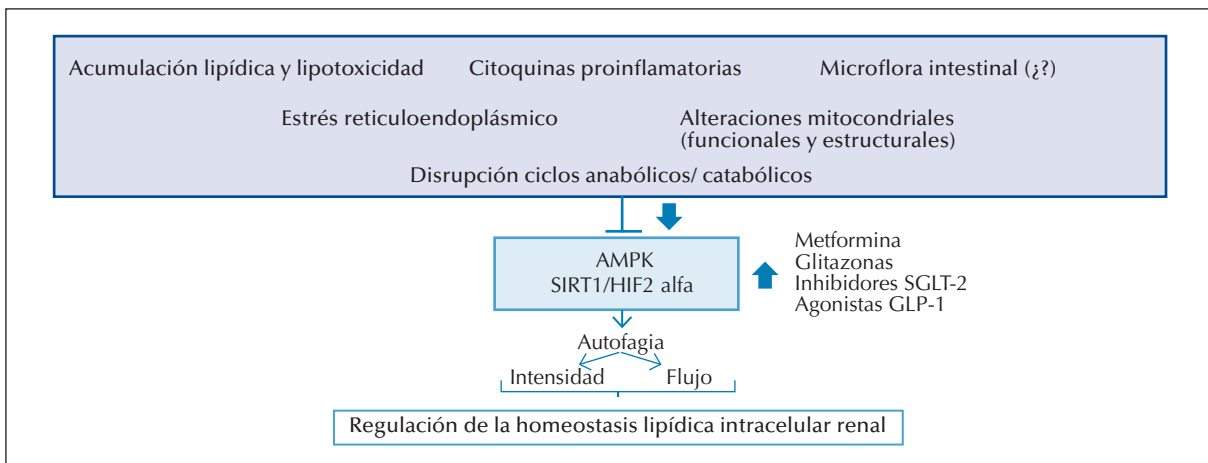
Se ha propuesto que los inhibidores de SGLT-2 tienden a restaurar el balance en el tiempo y la intensidad entre los ciclos anabólico y catabólico que se desarrollan en el organismo a lo largo del día<sup>29,30</sup>. Esto podría facilitar, por un lado, la generación de nuevas organelas y el desarrollo de diversos procesos biosintéticos durante las fases anabólicas y, por el otro, a lo largo de las fases de predominio catabólico, una remoción más eficaz de organelas envejecidas, proteínas deterioradas o mal plegadas, y la movilización de otros tóxicos celulares<sup>29,30</sup>. A su vez, aun cuando resulte especulativo, los inhibidores de SGLT-2 parecen poseer efectos beneficiosos sobre la FKD y sin lugar a duda los tienen a nivel de la regulación de los mecanismos de la autofagia. Es posible que ambos procesos contribuyan a la nefroprotección inducida por estos agentes (Figura). No obstante, se requieren más estudios para respaldar la magnitud de los beneficios de estos agentes explicables por sus efectos sobre el acúmulo lipídico a nivel renal y sobre la autofagia.

Los agonistas GLP-1 reducen el peso corporal y demostraron efectos beneficiosos sobre la acumulación ectópica de grasa<sup>21</sup>. Los efectos en el hígado grasa, en especial por parte de los nuevos agentes y los agonistas múltiples (sobre receptores a GLP-1, GIP y glucagón), son notables<sup>21</sup>. Adicionalmente, se han descrito efectos antiinflamatorios de estos agentes a nivel renal, que podrían involucrar mecanismos autofágicos. Los agonistas GLP-1 inhiben la activación de la vía proinflamatoria mediada por NLRP3/inflamasoma. Como consecuencia de esta

inhibición, puede verificarse una reducción en la liberación de IL-1b<sup>29,31</sup>. Este mecanismo resulta en una reducción de la piroptosis de podocitos, como se ha comprobado en modelos animales<sup>32</sup>. La liberación de IL-1b involucra procesos relacionados con mecanismos de autofagia no canónicos, en particular, la autofagia secretoria<sup>5</sup>. Son claras las relaciones entre la autofagia (canónica y secretora) y el mecanismo de muerte celular llamado piroptosis<sup>32</sup>. Buena parte de estas comprobaciones se realizaron en animales en condiciones hiperglucémicas mejoradas a través de la administración de agonistas GLP-1. No está claro si estos efectos se relacionan con cambios en la grasa parenquimatosa renal, o si son consecuencia de acciones diferentes (directas o indirectas) de los agonistas GLP-1, pero parecería evidente que estos agentes modifican procesos autofágicos y estos efectos podrían servir de cierta relevancia clínica.

Los efectos de la insulina sobre esta entidad clínica y sobre los fenómenos autofágicos relacionados con la FKD son complejos. Por una parte, la insulina ejerce efectos lipogénicos y antilipolíticos, cuyas implicaciones sobre la evolución de la enfermedad son difíciles de dilucidar. Adicionalmente, los efectos de

la insulina sobre los mecanismos relacionados con la autofagia son múltiples y en muchos casos, poco conocidos. Debido al estado de hiperglucemia y el estrés oxidativo constante de la DM, se podría producir una disfunción de la autofagia<sup>33</sup>; esto llevaría a la disfunción de organelas como las mitocondrias que son fundamentales para la producción de insulina. A su vez, se cree que la insulina es un inhibidor de los mecanismos canónicos de autofagia<sup>33</sup>. Además, la insulina ejerce efectos anabólicos poderosos que estimulan la generación de nuevas mitocondrias. Sin embargo, tienden a inhibir la mitofagia, con cierto retardo en el *clearance* celular de mitocondrias envejecidas. Contrariamente, bajo condiciones de hipoglucemia producida por la insulina, la reducción de los niveles de glucosa disminuiría el estrés oxidativo y los mecanismos de estrés del retículo endoplásmico, lo que podría restaurar, al menos parcialmente, los procesos de autofagia y mitofagia desregulados en estos modelos experimentales<sup>33</sup>. El balance final podría ser favorable o neutro. Por ende, es posible que el efecto de la insulina externa resulte finalmente beneficioso. Futuros estudios deberán aclarar el balance final frente a diferentes escenarios.



**Figura:** Asociación entre la fisiopatología y la farmacología en la FKD, autofagia y diabetes mellitus.

## CONCLUSIONES

La FKD resulta más prevalente en pacientes obesos. Aparentemente es una entidad clínica infradiagnosticada a lo largo de los años por la falta de métodos diagnósticos adecuados. Se asocia frecuentemente con enfermedad grasa del hígado y del páncreas. La DM, y en especial la DM2, aumenta el riesgo de desarrollo de FKD. La evolución de la nefropatía en pacientes con DM2 podría tener asociación, al menos en parte, con la acumulación ectópica de grasa a nivel renal. Sin embargo,

la magnitud de esta contribución no es clara, y se desconoce el potencial beneficio de una reducción de la acumulación grasa renal sobre el desarrollo de estadios más avanzados de enfermedad renal.

La FKD parece ser consecuencia de una serie compleja de mecanismos que podría variar en términos de relevancia en distintos subgrupos de pacientes. Existe una creciente evidencia que vincula ciertas alteraciones de mecanismos canónicos y no canónicos de autofagia asociadas a la acumulación de grasa parenquimatosa y extra-parenquimatosa



en pacientes con obesidad, con o sin DM. Si bien varios grupos de fármacos parecerían ser capaces de modular tanto la autofagia renal como la acumulación distópica de lípidos en el riñón, no está claro su beneficio en la evolución hacia estadios avanzados de insuficiencia renal. Tampoco está completamente claro si las alteraciones en la autofagia preceden o son consecuencia del depósito de grasa a nivel renal.

El aumento en la evidencia sobre la relevancia clínica de la FKD, así como los potenciales cambios en la autofagia presentes en esta entidad, implican la necesidad de estudiar de forma más profunda los mecanismos, las potenciales consecuencias y las perspectivas farmacológicas de la FKD.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mende CW, Einhorn D. Fatty kidney disease: a new renal and endocrine clinical entity? Describing the role of the kidney in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2019;25(8):854-858.
- Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2011;58(5):784-790.
- Abraham M. Non-alcoholic fatty kidney disease (NAFKD). A novel disease that explains the etiology of hyperuricemia and gout in metabolic syndrome. *Med Hypotheses* 2021;146:110461.
- Jonker JT, de Heer P, Engelse MA, et al. Metabolic imaging of fatty kidney in diabetes: validation and dietary intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(2):224-230.
- González CD, Carro-Negueruela MP, Nicora-Santamarina C, Resnik R, Vaccaro MI. Autophagy dysregulation in diabetic kidney disease: from pathophysiology to pharmacological interventions. *Cells* 2021;10(9). doi:10.3390/cells10092497.
- Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Afr J Prim Health Care Fam Med* 2017;9(1):e1-e3.
- Mende C, Einhorn D. Fatty kidney disease: the importance of ectopic fat deposition and the potential value of imaging. *J Diabetes* 2022;14(1):73-78.
- Kanbay M, Copur S, Demiray A, et al. Fatty kidney: a possible future for chronic kidney disease research. *Eur J Clin Invest* 2022;52(6):e13748.
- Kotsis V, Martínez F, Trakatelli C, Redon J. Impact of obesity in kidney diseases. *Nutrients* 2021;13(12). doi:10.3390/nu13124482.
- Yang S, Cao C, Deng T, Zhou Z. Obesity-related glomerulopathy: a latent change in obesity requiring more attention. *Kidney Blood Press Res* 2020;45(4):510-522.
- de Vries APJ, Ruggenenti P, Ruan XZ, et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):417-426.
- Martínez-Montoro JI, Morales E, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ, Fernández-García JC. Obesity-related glomerulopathy. Current approaches and future perspectives. *Obes Rev* 2022;23(7):e13450.
- Gai Z, Wang T, Visentin M, Kullak-Ublick GA, Fu X, Wang Z. Lipid accumulation and chronic kidney disease. *Nutrients* 2019;11(4). doi:10.3390/nu11040722.
- Szeto HH, Liu S, Soong Y, Alam N, Prusky GT, Seshan SV. Protection of mitochondria prevents high-fat diet-induced glomerulopathy and proximal tubular injury. *Kidney Int* 2016;90(5):997-1011.
- Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal* 2014 Jan 20;20(3):460-73. doi: 10.1089/ars.2013.5371.
- Alers S, Löffler AS, Wesselborg S, Stork B. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks. *Mol Cell Biol* 2012 Jan;32(1):2-11. doi: 10.1128/MCB.06159-11.
- Juszczak F, Caron N, Mathew AV, Declèves AE. Critical role for AMPK in metabolic disease-induced chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2020;21(21). doi:10.3390/ijms21217994.
- Yamamoto T, Takabatake Y, Takahashi A, et al. High-fat diet-induced lysosomal dysfunction and impaired autophagic flux contribute to lipotoxicity in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(5):1534-1551.
- Yamahara K, Kume S, Koya D, et al. Obesity-mediated autophagy insufficiency exacerbates proteinuria-induced tubulointerstitial lesions. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(11):1769-1781.
- Jang HS, Noh MR, Kim J, Padanilam BJ. Defective mitochondrial fatty acid oxidation and lipotoxicity in kidney diseases. *Front Med* 2020;7:513586.
- Cases A. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Una aproximación para el nefrólogo. *Nefrología* 2023;43(4):399-412.
- Thongnak L, Pengrattanachot N, Promsan S, et al. Metformin mitigates renal dysfunction in obese insulin-resistant rats via activation of the AMPK/PPAR $\alpha$  pathway. *Arch Pharm Res* 2023;46(5):408-422.
- Manzèger A, Garmaa G, Mózes MM, Hansmann G, Kökény G. Pioglitazone protects tubular epithelial cells during kidney fibrosis by attenuating miRNA dysregulation and autophagy dysfunction induced by TGF- $\beta$ . *Int J Mol Sci* 2023;24(21). doi:10.3390/ijms242115520.
- Frak W, Hajdys J, Radzich E, et al. Cardiovascular diseases: therapeutic potential of SGLT2 inhibitors. *Biomedicines* 2023;11(7):2085.
- Ge M, Molina J, Kim JJ, et al. Empagliflozin reduces podocyte lipotoxicity in experimental Alport syndrome. *eLife* 2023;12:e83353. doi:10.7554/eLife.83353.
- Bica IC, Stoica RA, Salmen T, et al. The effects of sodium-glucose cotransporter 2-inhibitors on steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease or steatohepatitis and type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Medicina* 2023;59(6):1136.
- Upadhyay A. SGLT2-Inhibitors and kidney protection. Mechanisms beyond tubulo-glomerular feedback. *Kidney360*. 2024 Mar 25. doi: 10.34067/KID.0000000000000425.
- Packer M. Role of impaired nutrient and oxygen deprivation signaling and deficient autophagic flux in diabetic CKD development: implications for understanding the effects of sodium-glucose cotransporter 2-inhibitors. *J Am Soc Nephrol* 2020 May;31(5):907-919. doi: 10.1681/ASN.2020010010.
- Esterline RL, Vaag A, Oscarsson J, Vora J. Mechanisms in endocrinology: SGLT2 inhibitors: clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism? *Eur J Endocrinol* 2018 Apr;178(4):R113-R125. doi: 10.1530/EJE-17-0832.
- Sano M. A role of sodium-glucose co-transporter 2 in cardiorenal anemia iron deficiency syndrome. *Int J Mol Sci* 2023 Mar 22;24(6):5983. doi: 10.3390/ijms24065983.
- Li X, Jiang X, Jiang M, et al. GLP-1RAs inhibit the activation of the NLRP3 inflammasome signaling pathway to regulate mouse renal podocyte pyroptosis. *Acta Diabetol* 2023;61(2):225-234.
- Guo R, Wang H, Cui N. Autophagy regulation on pyroptosis: mechanism and medical implication in sepsis. *Mediators Inflamm* 2021;2021. doi:10.1155/2021/9925059.
- González CD, Lee MS, Marchetti P, et al. The emerging role of autophagy in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Autophagy* 2011;7(1):2-11.