NEFROLOGÍA EN OSTEOPATÍA
BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN
Parte 1

RIÑÓN-VEJIGA: BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN.

1.-Nefropatía diabética: Hiperglucemia crónica ,exceso de fructosa, estrés oxidativo . Estrategias de prevención.
2.-Alteraciones bioquímicas en la Enfermedad Renal Crónica (ERC). Control de las mismas.
3.- Enfermedad renal crónica: bioquímica por alimentación.
4.- Litiasis renal: qué reduce la litogénesis y qué la aumenta. Análisis diferencial de los diferentes tipos de litiasis.

1.-Nefropatía Diabética: reducir carga e índice glucémico alimentos (ver endocrino)(ver hígado, intestinos estómago y corazón).

- La hiperglucemia crónica es un factor determinante de las complicaciones vasculares que afectan al riñón.
- Se van a producir cambios estructurales y funcionales a nivel renal (hipertrofia glomerular, proliferación mesangial, etc) como consecuencia de la modificación molecular por el ambiente hiperglucémico, formación de productos avanzados de glicosilación, incorporación de glucosa por transportadores que activan cadenas enzimáticas con formación de sorbitol, aumento del estrés oxidativo, activación de proteínkinasa c, activación de la ruta de hexosaminasa.

(Navarro-González et al, 2008)

1.-Nefropatía Diabética: reducir carga e índice glucémico alimentos (ver endocrino)(ver hígado, intestinos estómago y corazón).

Estas complicaciones van a ir produciendo alteración de la vía de los polioles y aldosa-reductasa.
Esta vía se encarga de catalizar compuestos carbonilo como las hexosas, la encontramos en el citosol del tejido ocular, renal y nervioso, a pesar de tener baja

afinidad por la glucosa, se activa en presencia de hiperglucemia, incrementando el sorbitol→ disminuyendo NADPH y transformándose el sorbitol en fructosa.
El aumento de NADH favorece la síntesis de DAG, lo que ocurre tanto en el daño renal como en el retiniano, pero no en la afectación neuronal. Por otra parte, el consumo de NADPH favorece el estrés oxidativo al disminuir el cociente glutatión reducido/oxidado, lo cual acelera los procesos de glicosilación, así como aumenta la actividad de la vía de las pentosas, activando a su vez a la PKC, y la glicosilación protéica.
(Navarro-González et al, 2008)

1.-Nefropatía Diabética: reducir carga e índice glucémico alimentos (ver endocrino)(ver hígado, intestinos estómago y corazón).

Consecuencias de la activación de la PKC: enzima de la familia de las serina-treonina kinasas que comprende quince isoformas que tienen en común el ser capaces de fosforilar las proteínas responsables de la transducción de señales intracelulares, y cuya consecuencia es la regulación de diversas funciones vasculares, que incluyen la contractilidad, el flujo, la proliferación celular y la permeabilidad vascular.
La isoforma PKC-β2 aumenta su actividad en las células endoteliales de retina y riñón cuando éstas son expuestas a la hiperglucemia, debido al aumento en la síntesis de novo de DAG, un potente estimulador endógeno de esta enzima. Este aumento en la síntesis de DAG a partir de la hiperglucemia ocurre gracias a la activación de la vía de las pentosas y a una mayor oferta de dihidroxiacetonfosfato (DHAP).

La PKC-β2, a su vez, activa la fosfolipasa A2, aumentando así la producción de prostaglandina PGE2 y de Tromboxano-A2. Estos últimos mediadores modifican drásticamente la permeabilidad endotelial y la respuesta a la Angiotensina II (AII) en el músculo liso vascular, cambios importantísimos en la génesis del daño renal presente en la diabetes. **(Navarro-González et al, 2008)**

Esto llevará a incrementos de productos avanzados de la glicosilación (AGEs), depósito de sorbitol en los vasos, déficit de mioinositol y estrés oxidativo.
Los AGEs se han relacionados con diferentes efectos a nivel renal, como la modificación de componentes estructurales de la membrana basal o de la matriz extracelular. se han descrito receptores para estas moléculas (RAGE) que se expresan en diferentes localizaciones renales, incluyendo podocitos, células endoteliales y musculares lisas, células mesangiales y células epiteliales tubulares.

La unión a estos receptores determina la activación de diversas vías de señalización intracelular, con la subsiguiente generación de especies reactivas de oxígeno, la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NFkB), la liberación de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral-α (TNFα) o las interleukinas (IL) 1 y 6, la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento, como el TGF-β o el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)
(Navarro-González et al, 2008)

Importancia de la salud mitocondrial:

La hiperglucemia es una situación inductora de estrés oxidativo, tanto a través de vías enzimáticas como no enzimáticas.
Dentro de estas últimas se encuentran la autooxidación de la glucosa, los fenómenos de glicosilación avanzada, la vía de los polioles y, de manera crítica, las alteraciones del metabolismo mitocondrial, habiéndose sugerido que uno de los fenómenos iniciales en el desarrollo de las complicaciones de la DM es la formación de ROS por las mitocondrias.

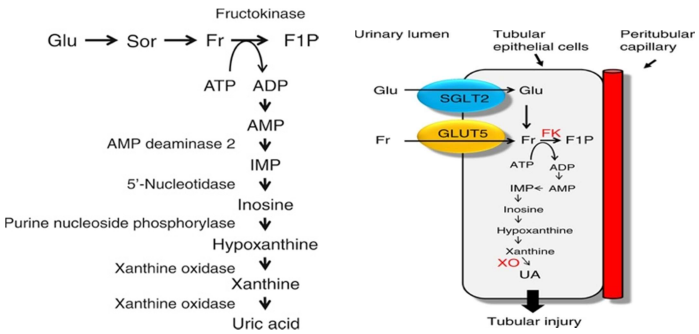
- La intervención dirigida a reducir el estrés oxidativo es de utilidad. Se ha estudiado la Vit C, Vit E**(Quin et al, 2018),**A, selenio, zinc, metionina, ubiquinona.
- Respecto a la Vitamina E se ha constatado reducción de albuminuria **(Bolignano et al, 2017),**mejora en la función endotelial **(Mune et al, 2018),** reducción de proteinuria , estrés oxidativo y marcadores inflamatorios **(Khatami et al, 2016).**
- Las complicaciones microvasculares constituyen un paradigma de la acción lesiva de numerosas citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento(factor de crecimiento transformante-β,factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) **(Navarro-González et al, 2008)**

1.-Nefropatía Diabética: reducir Fructosa . *Imagen según Bjornstad et al 2015.*

Fructosa: Único carbohidrato fuente de producción de ácido úrico **(Jensen et al, 2018).**

INTERRELACIONES DE LOS SISTEMAS NIE

La fosforilación rápida de fructosa a fructosa-1-phospate no sólo aumenta los flujos de triosas para la lipogénesis, pero también agota los almacenes de ATP que conducen a la degradación de AMP, dando lugar a una mayor generación de ácido úrico vía purina.
En los últimos años, diversos trabajos han señalado la importancia de las citoquinas inflamatorias(IL-1, Il-6, IL-18, TNF ALFA) como elementos determinantes del daño microvascular en la diabetes mellitus, y específicamente de la nefropatía diabética. Las modificaciones en estilos de vida reducen estas citoquinas en pacientes diabéticos **(Dong et al, 2019)** así como el tratamiento osteopático **(Teodorcyk-Injeyan et al, 2006; Liccicardone et al, 2017)**Ver seminario de endocrino

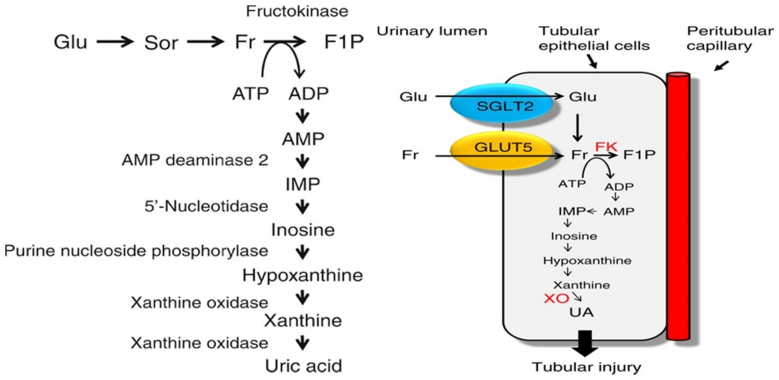


**El estrés ER se ha vinculado a muchas enfermedades metabólicas incluyendo NAFLD [97] y puede ser inducido por una serie de condiciones tales como alta demanda de proteínas, infección viral, expresión de proteínas mutantes, hipoxia, privación de energía, o exposición a estrés oxidativo excesivo incluyendo agotamiento ATP (Sozen et al, 2017) ***Además , la fructosa incrmenta la actividad del intercambiador de sodio e hidrógeno en las túbulos proximales renales dependiente de hexoquinasa.

Las citoquinas son polipéptidos de bajo peso molecular que poseen acciones autocrinas, paracrinas y yuxtacrinas, con un importante papel inmunoregulador, pero también con significativos efectos pleiotrópicos.
Estas moléculas son producidas tanto por células infiltrantes (principalmente macrófagos) como por las propias células renales (células endoteliales, mesangiales y tubulares).

Escuela de Osteopatía de Madrid Internacional

INTERRELACIONES DE LOS SISTEMAS NIE



Fructosa: Al depleccionarse el ATP se favorece la disfunción mitocondrial y el estrés del retículo endoplasmático .En caso de que el organismo no pueda adaptarse y normalizar la disfunción reticular , se producirá lipotoxicidad, resistencia a la insulina,, hiperuricemia inflamación y/ apoptosis. **(Sozen et al, 2017;). Está presente en bollería, zumos, bebidas edulcoradas en cantidades excesivas.**
El estrés del RE se ha vinculado a muchas enfermedades metabólicas incluyendo NAFLD y puede ser inducido por una serie de condiciones tales como alta demanda de proteínas, infección viral, expresión de proteínas mutantes, hipoxia, privación de energía, o exposición a estrés oxidativo excesivo incluyendo agotamiento del ATP **(Sozen et al, 2017).**

***Además , la fructosa incrmenta la actividad del intercambiador de sodio e hidrógeno en las túbulos proximales renales dependiente de hexoquinasa.

Fructosa:
El ácido úrico sérico es un marcador de riesgo para el síndrome metabólico que, a su vez , favorece la nefropatía diabética **(Caliceti et al, 2017; Yu et al, 2016; Sun et al, 2015;Yuan et al, 2015)**

*La fosforilación rápida de fructosa a fructosa-1-phospate no sólo aumenta los flujos de triosas para la lipogénesis, pero también agota los almacenes de ATP que conducen a la degradación de AMP, dando lugar a una mayor generación de ácido úrico vía purina
Las citoquinas son polipéptidos de bajo peso molecular que poseen acciones autocrinas, paracrinas y yuxtacrinas, con un importante papel inmunoregulador, pero también con significativos efectos pleiotrópicos. Estas moléculas son producidas tanto

por células infiltrantes (principalmente macrófagos) como por las propias células renales (células endoteliales, mesangiales y tubulares).
**El estrés ER se ha vinculado a muchas enfermedades metabólicas incluyendo NAFLD [97] y puede ser inducido por una serie de condiciones tales como alta demanda de proteínas, infección viral, expresión de proteínas mutantes, hipoxia, privación de energía, o exposición a estrés oxidativo excesivo incluyendo agotamiento ATP (Sozen et al, 2017) ***Además , la fructosa incrmenta la actividad del intercambiador de sodio e hidrógeno en las túbulos proximales renales dependiente de hexoquinasa.

2.- ALTERACIONES BIOQUÍMICAS EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC): controlar anemia, fosfatemia, déficit vit D, carga e índice glucémico

ERC → encontramos **alteración de absorción, metabolización y excreción de nutrientes**, que lleva a:
1.-**Retención** de productos nitrogenados: Por ello se reducen las proteínas de la dieta.
Ante un paciente con IR siempre debemos calcular el **filtrado glomerular estimado**, ya que la creatinina puede variar en función de la masa muscular. Si este es **< 60 ml/min/1'73m2** hablaremos de enfermedad renal crónica (ERC) en *estadio 3*, lo más importante en estos pacientes será **reducir la ingesta proteínas** (*aprox. 0'8g/kg/día*). En estadíos previos no es tan importante en la medida en que lo fundamental es modificar las carnes rojas por blancas y pescado lo que reduce la microalbuminuria. Y , en estadíos más avanzados , en situación de diálisis la restricción protéica no es necesaria.
Menor excreción de agua, sodio, potasio, calcio, fosfato, ácidos y elementos traza.
Retención de fosfato (la hiperfosfatemia aparece ya inicialmente).

Nota 1.-NOTA 2.- La mayoría de los factores están relacionados con el **aumento de la uremia**, es decir, con el aumento de productos nitrogenados.

A) INGESTA INADECUADA condicionada por:
- **Anorexia** debida al aumento de leptina propio de la ERC.
- Distensión abdominal y absorción continua de glucosa (en diálisis peritoneal).
- **Dispepsia, disgeusia, gastroparesia.**
-La gastroparesia es más acusada en diabéticos por la neuropatía autonómica
- Comida menos atractiva por las restricciones dietéticas (pobre en sal, en potasio y restricción de líquidos).
    - Náuseas y vómitos.
    - Nota 3: La acidosis metabólica es común en pacientes con ERC y tiene efectos adversos significativos sobre los riñones, los músculos y los huesos. Hemos probado la eficacia y la seguridad de TRC101, un nuevo aglutinante de ácido

clorhídrico no absorbido, libre de sodio, para aumentar el bicarbonato sérico en pacientes con ERC y acidosis metabólica. TRC101 aumentó de forma segura y significativa el nivel de bicarbonato sérico en pacientes con acidosis metabólica y ERC (Bushinsky et al, 2019).

Nota 4.-**Enfermedades intercurrentes**: complicaciones derivadas de la pluripatología que facilita el ambiente urémico, la arteriosclerosis, el estado de inmunodeficiencia y las complicaciones de las diferentes técnicas de diálisis, como infecciones y trombosis del acceso vascular y peritoneal.

- **Síndrome desnutrición-inflamación-arteriosclerosis**:
o Los pacientes con ERC en **estadio 3** se consideran de **alto riesgo**:
Filtrado glomerular < 60 ml/min/1'73m2.
Objetivo LDL < 100 mg/dl.
o Los pacientes con ERC en **estadio 4** se consideran de **muy alto riesgo**:
Filtrado glomerular < 30.
Objetivo LDL < 70.

En diálisis con hipercatabolismo: cubrir requerimientos, prevenir pérdida de masa magra, estimular cicatrización y mejorar la inmunocompetencia.
En función de la **evolución** se evaluará la conveniencia o necesidad de recurrir a soporte nutricional oral, enteral o parenteral. Utilizaremos la vía enteral siempre que se pueda y no esté disponible la oral.

2.-**Hormonalmente**→Disminución de la absorción de:
1.-Calcio (Se produce un hiperparatiroidismo secundario) (es la causa más frecuente)
2.-Vitamina B6 y C.
3.-Déficit de Vitamina D (debemos aportar vitamina D en forma 1,25-hidroxicolecalciferol) ya que el riñón no puede generar la segunda hidroxilación
4.-Desnutrición: La mayoría de los factores están relacionados con el **aumento de la uremia**, es decir, con el aumento de productos nitrogenados. **INGESTA INADECUADA condicionada por:**
- **Anorexia** debida al aumento de leptina propio de la ERC.
- Distensión abdominal y absorción continua de glucosa (en diálisis peritoneal).
- **Dispepsia, disgeusia, gastroparesia.**
-La gastroparesia es más acusada en diabéticos por la neuropatía autonómica
- Comida menos atractiva por las restricciones dietéticas (pobre en sal, en potasio y restricción de líquidos).
    - Náuseas y vómitos.

5.-Anemia por déficit de eritropoyetina , hierro y ácido fólico.

6.-**Insulinorresistencia** y disminución de **IGF-I** (se dificulta la captación de aminoácidos e incrementa la acción del glucagón, estimulándose la neoglucogénesis a partir de aminoácidos musculares).

3**.-Metabólicamente**: **1.-Acidosis metabólica** (aumento de la degradación de aminoácidos esenciales, s/t **leucina**).
La acidosis metabólica es común en pacientes con ERC y tiene efectos adversos significativos sobre los riñones, los músculos y los huesos.
Hemos probado la eficacia y la seguridad de TRC101, un nuevo aglutinante de ácido clorhídrico no absorbido, libre de sodio, para aumentar el bicarbonato sérico en pacientes con ERC y acidosis metabólica. TRC101 aumentó de forma segura y significativa el nivel de bicarbonato sérico en pacientes con acidosis metabólica y ERC **(Bushinsky et al, 2019).**

Metabólicamente:
1.-Acidosis metabólica La acidosis aumenta la proporción de calcio iónico por lo que no observaremos tetania a pesar de la hipocalcemia. Pero si corregimos la acidosis sin corregir previamente el calcio, puede aparecer una tetania en el paciente llegando incluso a la parada cardiorrespiratoria.
2.- Inhibición del transporte de membrana (iones y aminoácidos).
3.-Alteraciones enzimas proteolíticas con liberación de aminoácidos: alanina, tirosina, fenilalanina, como expresión de desnutrición proteica.
Enfermedades intercurrentes: complicaciones derivadas de la pluripatología que facilita el ambiente urémico, la arteriosclerosis, el estado de inmunodeficiencia y las complicaciones de las diferentes técnicas de diálisis, como infecciones y trombosis del acceso vascular y peritoneal.

Metabólicamente:
- **Síndrome desnutrición-inflamación-arteriosclerosis**:
Los pacientes con ERC en **estadio 3** se consideran de **alto riesgo**:
Filtrado glomerular < 60 ml/min/1’73m2.
Objetivo LDL < 100 mg/dl.
Los pacientes con ERC en **estadio 4** se consideran de **muy alto riesgo**:
Filtrado glomerular < 30.
Objetivo LDL < 70.
En diálisis con hipercatabolismo: cubrir requerimientos, prevenir pérdida de masa magra, estimular cicatrización y mejorar la inmunocompetencia.
En función de la **evolución** se evaluará la conveniencia o necesidad de recurrir a soporte nutricional oral, enteral o parenteral. Utilizaremos la vía enteral siempre que se pueda y no esté disponible la oral.