

## Efectos a largo plazo de la sobrealimentación temprana sobre el sistema renal: papel del sistema renina-angiotensina

**Sara Amor Gonzalo Carreño Gómez-Tarragona**

Licenciatura en Medicina y Licenciatura en Biología. Facultad de Medicina.  
Universidad Autónoma de Madrid  
[gonzalo.carreno.gomeztarragona@gmail.com](mailto:gonzalo.carreno.gomeztarragona@gmail.com)

**Luis Monge Miriam Granado. Nuria Fernández. Ángel Luis García-Villalón.**

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid  
[miriam.granado@uam.es](mailto:miriam.granado@uam.es)

**Resumen:** la obesidad infantil es una epidemia de nuestros tiempos que puede tener efectos sobre la salud de las personas adultas. El objetivo de este estudio fue analizar los efectos a largo plazo de la sobrealimentación temprana en ratas sobre la contractilidad de las arterias renales y el sistema renina-angiotensina ya que este último se encuentra implicado en enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial o la insuficiencia cardiaca. Para ello en el momento del nacimiento ajustamos las camadas a tres o doce crías. Tras el destete en el día 21 de vida los animales se estabularon de dos en dos y alimentación "ad libitum". A los cinco meses las sacrificamos y extrajimos las arterias renales y los riñones para estudiar cambios en la función vascular y la expresión de genes implicados en el sistema renina-angiotensina. Observamos una disminución de la contractilidad a la angiotensina ( $p < 0.01$ ) en las arterias renales de ratas sobrealimentadas a pesar de que la expresión de receptores para la angiotensina II es mayor en dichas arterias ( $P < 0.05$ ). Además, observamos cambios en la expresión de los componentes del sistema renina-angiotensina en los riñones de ratas sobrealimentadas. Estos resultados parecen indicar que la sobrealimentación temprana induce alteraciones a largo plazo en el sistema renal.

**Palabras clave:** arterias. Riñón. Sistema renina-angiotensina. Sobrealimentación temprana.

### INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil es hoy en día un problema de salud pública <sup>(1)</sup> Ésta se ha relacionado con una mayor probabilidad de padecer enfermedades como obesidad, hipertensión arterial y diabetes en la edad adulta, por lo que con toda seguridad tendrá consecuencias en la salud de la población adulta en las próximas décadas <sup>(2)</sup>. El

riñón y el sistema renina-angiotensina tienen un papel protagonista en la fisiopatología de la hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares <sup>(3)</sup>. Es por esto que decidimos utilizar un modelo de sobrealimentación temprana para estudiar los efectos a largo plazo de la obesidad infantil sobre el sistema nefrovascular.

## **OBJETIVOS**

El objetivo de este estudio es determinar los efectos a largo plazo de la sobrealimentación temprana sobre la contractilidad de las arterias renales y el sistema renina-angiotensina.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Animales**

Usamos ratas Sprague-Dawley. Todos los experimentos fueron realizados de acuerdo a la US National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory y aprobados por el Comité de ética de la Investigación de la Universidad Autónoma de Madrid. Después del nacimiento 12 camadas fueron ajustadas a 12 crías por madre (controles) y 16 a 3 crías por madre (sobrealimentadas). Tras el destete en el día 21 de vida los animales se estabularon de dos en dos y se les dejó acceso "ad libitum" al agua y a la comida.

### **Estudio funcional in vitro**

Todos los animales fueron sacrificados a los 5 meses de vida. Tras el sacrificio se extrajeron las arterias renales, se cortaron en segmentos de 2mm y se se montaron en baños de órganos para el registro de la tensión isométrica. Se valoró con 100 mM de KCl la capacidad de cada segmento para contraer y, transcurridos 30 minutos se estudió la respuesta a angiotensina ( $10^{-12}$ - $10^{-7}$  M) en presencia o no de L-NAME (inhibidor de la síntesis de óxido nítrico,  $10^{-4}$  M).

### **Análisis estadístico de la función vascular**

Los efectos de la sobrealimentación sobre las variables hemodinámicas se analizaron aplicando un ANOVA de medidas repetidas de una vía seguido del test de la t de Student para datos pareados. La sensibilidad a la angiotensina II se valoró por la pD<sub>2</sub> de la curva dosis respuesta (logaritmo negativo de la EC<sub>50</sub>). El E<sub>max</sub> y la pD<sub>2</sub> se compararon utilizando el test de la t de Student para datos pareados. Los efectos de la angiotensina II se compararon usando un ANOVA seguido del test de Dunnett.  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

### Extracción de RNA, retrotranscripción a cDNA y PCR cuantitativa

Se extrajo el RNA de arterias renales y riñones según el protocolo Tri-Reagent (Sigma-Aldrich). El cDNA se sintetizó a partir de 1 mg de RNA utilizando High capacity cDNA reverse transcription kit (Applied Biosystems). Medimos por Real-time PCR el angiotensinógeno (Rn00593114m1) y los receptores 1 y 2 de angiotensina II (Rn02758772s1 y Rn00560677s1) utilizando el kit TaqMan Universal PCR Master Mix de Applied Biosystems. Los valores fueron normalizados con el gen 18S (Rn01428915). Los cálculos se realizaron con el método de diferencias de CTs (4).

### RESULTADOS

La contractilidad a la Angiotensina II estaba disminuida en las camadas de 12 crías respecto a las camadas de 3 crías (Fig. 1 y Tabla 1) .

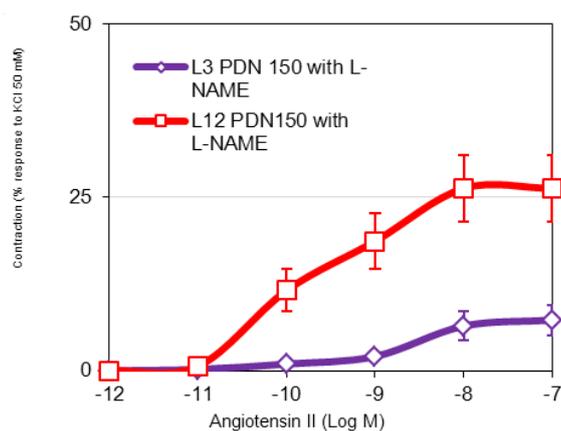


Figura 1. Curvas de contractilidad a la angiotensina II.

	KCL (50mM)	Angiotensin II (with L-NAME)	
	E <sub>max</sub> (mg)	E <sub>max</sub> (%KCl)*	PD2*
<b>L3 PDN150</b>	2361±226	9±2%	8,62± 0,17
<b>L12 PDN 150</b>	2729±303	26±5%	9,53±0,21

Tabla 1. Resultados. P < 0,01.

La expresión de los receptores de Angiotensina II (ATR1 y ATR2) estaba aumentada en las arterias renales de las camadas de 3 crías respecto a en las de 12. (Fig. 2.)

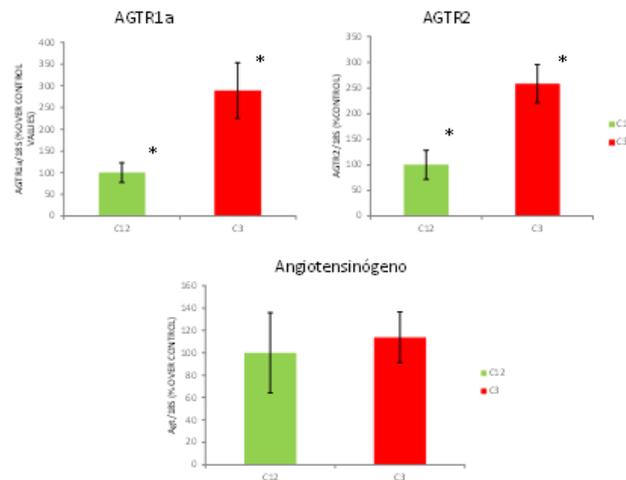


Figura 2. Expresión de componentes del sistema renina angiotensina en las arterias renales  $p < 0,05$  para AGTR1a y AGTR2.

Cambios en la expresión de genes del sistema renina angiotensina en el riñón (Fig. 3).

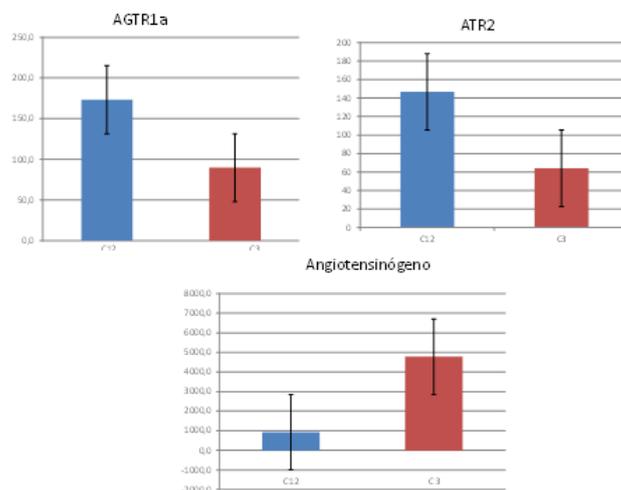


Figura 3. Niveles de componentes del sistema renina angiotensina en riñón.

## DISCUSIÓN

Estos resultados indican que la sobrealimentación temprana produce alteraciones a largo plazo a nivel renal en el sistema renina-angiotensina. Por un lado,

la contractilidad de las arterias renales está reducida. Esta reducción de la respuesta ocurre a pesar de un incremento en la expresión de receptores de la angiotensina II, lo cual indica que la sobrealimentación temprana produce una desensibilización de los receptores de angiotensina II. Otros grupos han descrito un aumento en la contractilidad de las arterias renales a la angiotensina II en obesidad (5), pero no hay literatura sobre los efectos a largo plazo de una sobrealimentación temprana. Además, y en consonancia con trabajos publicados por otros grupos (6) observamos cambio en el sistema renina-angiotensina intrarenal, lo que indica que la sobrealimentación temprana podría alterar la maduración nefrovascular (7)

### CONCLUSIONES

La sobrealimentación temprana reduce a largo plazo la contractilidad de las arterias renales a la angiotensina II. Esta reducción aparece a pesar de una mayor expresión de los receptores de la angiotensina II en el grupo de ratas sobrealimentadas. Además hay diferencias en los componentes del sistema renina-angiotensina en el tejido renal.

Como conclusión, la sobrealimentación temprana altera la maduración del sistema vascular renal.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Nguyen DM, El-Serag HB (2010) The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 39: 1--7.
2. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, et al. (2001) Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 161: 1581--1586.
3. Giacomelli F, Anversa P, Wiener J (1976) Effect of angiotensin-induced hypertension on rat coronary arteries and myocardium. *Am J Pathol* 84: 111--138.
4. Livak KJ, Schmittgen TD (2001) Analysis of relative gene expression data using real time quantitative PCR and the 2<sup>-Delta Delta C(T)</sup> Method. *Methods* 25: 402-408.
5. Stepp DW, Boesen EI, Sullivan JC, Mintz JD, Hair CD, Pollock DM Obesity augments vasoconstrictor reactivity to angiotensin II in the renal circulation of the Zucker rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Oct;293(4):H2537-42.
6. Yim HE, Ha KS, Bae IS, Yoo KH, Hong YS, Lee JW. Postnatal early overnutrition dysregulates the intrarenal renin-angiotensin system and extracellular matrix-linked molecules in juvenile male rats. *J Nutr Biochem*. 2012 Aug;23(8):937-45.

7. Tufro-McReddie A, Romano LM, Harris JM, Ferder L, Gomez RA. Angiotensin II regulates nephrogenesis and renal vascular development. *Am J Physiol.* 1995 Jul;269(1 Pt 2):F110-5.

Recibido: 7 noviembre 2013.

Aceptado: 24 febrero 2014.