



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
OBESIDAD, ENFERMEDAD RENAL Y
ESTRÉS OXIDATIVO**

DIANA AGUADO GARCÍA

JUNIO 2019

DOLORES PRIETO OCEJO

I. RESUMEN

Actualmente, la obesidad y el sobrepeso se consideran una enfermedad crónica, compleja y de gran preocupación mundial, causada por la asociación de múltiples factores y de un desequilibrio entre el consumo y el gasto energético que tendrán como consecuencia, la acumulación excesiva de grasa, teniendo un impacto negativo sobre la salud de las personas. En la obesidad se produce un desajuste hormonal, metabólico y vascular y la hipertensión constituye el factor precursor de enfermedades cardiovasculares y sobre todo de enfermedad renal. Ésto se debe a que el riñón es un órgano muy vascularizado que precisa de un gran aporte de sangre para realizar sus funciones. Si el sistema cardiovascular se ve dañado, el riñón tratará de compensar esa falta mediante mecanismos compensatorios, que a largo plazo generarán lesión renal y promoverán a la Enfermedad Renal Crónica (ERC). Asimismo, un individuo obeso está predispuesto a otras enfermedades que van a ser desencadenantes a su vez de un posible riesgo cardiovascular, éstas son Diabetes tipo II, síndrome metabólico e hipertensión.

Aparte, el tejido adiposo en obesidad se encuentra inflamado, desajustando su perfil de liberación de adipoquinas, citoquinas inflamatorias y produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS) que ocasiona estrés oxidativo, especialmente dañino para el riñón.

Palabras Clave: Obesidad, ERC, diabetes mellitus tipo II, estrés oxidativo, hipertensión.

ABSTRACT

Currently, obesity and overweight are considered a chronic disease, complex and of great global concern, caused by the association of multiple factors and an imbalance between the consumption and energy expenditure that will result in the excessive accumulation of fat, being a negative impact on the health of people. In obesity there is a hormonal, metabolic and vascular imbalance; hypertension being the precursor factor of cardiovascular diseases and especially kidney disease. This is due to the fact that the kidney is a highly vascularized organ that requires a large amount of blood to carry out its functions. If the cardiovascular system is damaged, the kidney will try to compensate for that lack through compensatory mechanisms, which will generate long-term kidney damage and promote Chronic Kidney Disease (CKD). Also, an obese individual is predisposed to other diseases that in turn are going to be triggers in turn of a possible cardiovascular risk, these are type II diabetes, metabolic syndrome and hypertension. Besides, adipose tissue in obesity is inflamed, misadjusting its profile of release of adipokines, inflammatory cytokines and producing reactive oxygen species (ROS) that causes oxidative stress, especially harmful to the kidney.

Key words: Obesity, CKD, type II diabetes mellitus, oxidative stress, hypertension.

II. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad que se caracteriza por una acumulación anormal y excesiva de grasa que puede llegar a ser perjudicial para la salud.

Se considera una enfermedad por un lado compleja, en la que participan múltiples factores como el sedentarismo y una dieta inadecuada con ingesta excesiva de alimentos ricos en grasas y azúcares, y por otro lado mundial, ya que en los últimos cuarenta años la prevalencia de la obesidad ha aumentado considerablemente. Pocas enfermedades crónicas han incrementado sus casos de forma tan preocupante en las últimas décadas como lo han hecho la obesidad y el sobrepeso. Datos de la Organización Mundial de la Salud indican que desde 1975 la prevalencia de sobrepeso y obesidad se ha casi triplicado. En 2016 más de 1900 millones de adultos de 18 años o más años tenían sobrepeso, y más de los 650 millones de los cuales, eran obesos. (1)

Se estima que tanto el sobrepeso como la obesidad son responsables del 44% de los casos de diabetes; del 23 % de cardiopatías isquémicas y entre el 7%-41% de algunos cánceres. Por tanto, es una enfermedad considerada como factor de riesgo con una mortalidad de alrededor de 3 millones de adultos al año. (2)

Por otro lado, otra enfermedad de prevalencia creciente (11%) y de preocupación mundial es la enfermedad renal crónica, que no presenta sintomatología en fases tempranas en la mayoría de los casos llegando a producir un cuadro crónico y terminal si no se detecta e interviene de alguna manera. Los riñones son órganos muy vascularizados, por tanto, cuando en un individuo se instaura un estado de hipertensión arterial, diabetes mellitus, presencia de enfermedades cardiovasculares y/o otras alteraciones metabólicas, los riñones se van a dañar, colapsando sus vasos y acelerando la progresión de una posible enfermedad renal crónica. (9) Finalmente, la obesidad se relaciona con la enfermedad renal debido a sus anomalías metabólicas y cardiovasculares complejas que influyen a diversas enfermedades que afectan a los riñones. Además de las enfermedades ya mencionadas antes, también la actividad endocrina del tejido adiposo puede impactar directamente sobre los riñones mediante la producción de adipocinas como adiponectina, leptina y resistina, la instauración de un estado de inflamación, estrés oxidativo, metabolismo lipídico anormal, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, incremento de la producción de insulina y mayor resistencia de la misma.(9)

III. OBJETIVOS

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado (TFG) ha sido estudiar la obesidad como enfermedad que daña la función metabólica y cardiovascular y por tanto clarificar su repercusión en la enfermedad renal crónica centrándonos como principal mecanismo suyacente el estrés oxidativo. Para la realización del mismo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica gracias a bases de datos médicas y académicas tales como SciELO, PubMed y revistas y artículos internacionales dedicados al estudio de la asociación de ambas enfermedades. El objetivo principal es conocer por qué el riñón está afectado de manera progresiva en la obesidad.

IV. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA-RESULTADOS

1. LA OBESIDAD COMO ENFERMEDAD

El sobrepeso y la obesidad se caracterizan por una acumulación anormal y excesiva de grasa, que puede ser perjudicial para la salud, implicándola en un conjunto de alteraciones y factores que desencadenarán otras enfermedades de preocupación mundial.

El indicador más útil para evaluar si un individuo adulto presenta sobrepeso u obesidad es el Índice de Masa Corporal (IMC) que se define como la relación entre el peso en Kg y la talla del individuo adulto en metros cuadrados. Éste indicador simple se calcula mediante el cociente del peso en Kg entre la talla en m^2 (kg/m^2). (1)

En el caso de los adultos, la OMS define sobrepeso y obesidad como se indica a continuación:

- IMC igual o superior a 25 = Sobrepeso
- IMC igual o superior a 30 = Obesidad

Siendo valores aproximados pero representativos para ambos sexos y para todas las edades. En cuanto a niños, sería necesario tener en cuenta también la edad al definir el sobrepeso y la obesidad.

Un IMC destacado es un factor de riesgo de enfermedades no transmisibles como; enfermedades cardiovasculares (cardiopatías y accidentes cerebrovasculares); diabetes; trastornos en el aparato locomotor (osteoartritis) y algunos cánceres (endometrio, mama, ovarios, próstata, hígado, vesícula biliar, riñones y colon). El aumento del IMC hace aumentar el riesgo de contraer estas enfermedades. (1)

Causas

La causa mayor del sobrepeso y de la obesidad es un desequilibrio entre las calorías consumidas y las calorías gastadas además de una dieta más rica en grasa, azúcares y sal y más pobre en minerales, vitaminas y otros micronutrientes. A nivel mundial esto ha ocurrido por: (1)

-Un aumento en la ingesta de alimentos de alto contenido calórico y por tanto normalmente ricos también en grasa.

-Un descenso en la actividad física causado por un estilo de vida cada vez más sedentario debido a las nuevas tecnologías, tipos de trabajo laboral, nuevos modos de transporte y una creciente urbanización.

Aparte de los hábitos dietéticos inadecuados y la falta de actividad física existen estudios basados en la evidencia experimental que indican que la obesidad es una enfermedad crónica y compleja que es ocasionada por la interacción de numerosos factores genéticos, ambientales, metabólicos y factores de comportamiento como sedentarismo y psicosociales. La obesidad y el sobrepeso es una **enfermedad multifactorial** con un impacto significativo sobre la morbilidad, la mortalidad y el costo del cuidado de la salud. (1)

Se han reconocido muchos genes potencialmente relacionados con la obesidad, que probablemente actúen en combinación. También se relacionan como causa de la obesidad a hasta 200 tipos de mutaciones en un único gen, así como mutaciones en la leptina o en el receptor de leptina. Además, los estudios recientes también han implicado a factores epigenéticos como la metilación del ADN, la expresión del microARN y micro ARNs no codificantes. Al contrario que la genética, la epigenética es susceptible al cambio durante toda la vida relacionada con modificaciones en cuanto a la dieta y la actividad física, existiendo una relación genético-ambiental compleja que interacciona y coopera para desarrollar la obesidad. (3)

Otro punto a estudiar, es el hipotálamo, encargado de regular la ingesta de energía y gasto homeostático, la integración de las señales hormonales de la periferia y de comunicarlos al resto del sistema nervioso central, además de regular, el apetito, el hambre y la saciedad del individuo mediante hormonas y péptidos.

En los individuos obesos, como ya hemos dicho, habrá un exceso de ingesta calórica y una falta de gasto energético por sedentarismo, por lo que se crean reservorios energéticos en exceso a nivel del tejido adiposo. El tejido adiposo está constituido por dos tipos de células distinguiéndose el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo pardo o marrón. Ambos presentan diferencias en cuanto histología, distribución y funciones.(3)

La leptina es una hormona producida y secretada por el tejido adiposo blanco a nivel de la placenta, glándula mamaria, músculo esquelético y epitelio gástrico, y es encargada de regular la ingesta de alimentos, la homeostasis energética llevada a cabo por los factores neuroendocrinos, presenta acción sobre la termogénesis e influye en el metabolismo de lípidos, estimulando la lipólisis. En el metabolismo de glúcidos disminuye la hiperglucemia favoreciendo la utilización de glucosa por el tejido muscular y la hiperinsulinemia. La ausencia de leptina provoca la alteración de estas funciones. (3)

A altos niveles de grasa corporal, la leptina circula a niveles altos, (siendo proporcional a la cantidad de grasa corporal); disminuyendo la ingesta y aumentando el gasto energético.

Por tanto ante un caso de aumento en la grasa corporal en el organismo, la leptina se va a secretar y circular en grandes cantidades, actuando en el hipotálamo para reducir el apetito y con ello la ingesta de alimentos y también aumentando el metabolismo basal.

Pero en la obesidad, este aumento de grasa resulta excesivo provocando a su vez un aumento excesivo de la leptina, que genera un efecto de resistencia a la leptina provocado o bien por una saturación en su transporte hematoencefálico o bien por una alteración en sus receptores. Debido al estado de leptino-resistencia, los obesos tendrán un estado severo de hiperfagia (aumento de apetito), perdiendo las funciones de la misma sobre el centro del apetito, regulación energética y metabolismo. (3)

La obesidad es un trastorno metabólico de creciente prevalencia mundial y un factor clave para el desarrollo de la resistencia a insulina, síndrome metabólico, diabetes tipo II y enfermedad renal, todos ellos participando a su vez como factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular.

2) OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad incluyen cambios en la sensibilidad de la insulina, dislipemia, disfunción vascular y lo más destacable, la inflamación del tejido adiposo que producirá niveles más altos de citoquinas proinflamatorias y ácidos grasos no esterificados libres (AGL) que causan una inflamación de bajo grado, una disfunción vascular y resistencia a la insulina tanto en el músculo esquelético e hígado como en células endoteliales.(4)

En la obesidad, el tejido adiposo segrega cantidades mucho más elevadas de adipoquinas y citoquinas tales como TNF- α , interleucina 6 (IL-6) y resistina, que hacen que dicho tejido se vuelva resistente a la acción de la insulina. El TNF- α y la IL-6 van a participar en la activación de una cascada de señalización proinflamatoria en el tejido adiposo, tejido muscular e hígado que supone la activación a su vez del JINK y la inhibición de la quinasa NFk- β 0, desencadenando la fosforilación de los sustratos del receptor de insulina IRS-1 e IRS-2, y alterando la función normal del receptor de insulina. (4)

El TNF- α , produce resistencia a la insulina a nivel del receptor de la misma, ya que es capaz de fosforilar los residuos de IRS-1 necesario para desencadenar una progresión normal de la señal intercelular de la hormona. Además disminuye la expresión génica de los transportadores de glucosa insulina sensibles GLUT-4. (4)

Por otra parte, debido a la expansión del tejido adiposo y la resistencia a insulina, se induce la lipasa sensible a hormonas (LSH) y se favorece la lipólisis de triglicéridos almacenados en éste tejido, lo que incrementa la liberación de ácidos grasos libres (AGL) desde el adipocito, en mayor porcentaje desde el tejido adiposo visceral. Los ácidos grasos libres van a estar estrechamente ligados a la resistencia de insulina por ser causa y consecuencia de la Diabetes Mellitus de tipo 2. Primero, el enfermo obeso presenta resistencia insulínica en el tejido adiposo sin estar presente en el tejido muscular, hígado ni corazón. Después, los ácidos grasos libres se van a depositar en los órganos mencionados, sensibles a la acción de la insulina produciendo una notable lipotoxicidad.

El efecto consecuente a esta lipotoxicidad es la resistencia a insulina en el hígado y músculo debido a una interacción con el transportador de glucosa y la captación de la misma, porque obstaculiza el metabolismo de la glucosa e imposibilita la producción de insulina por las células β pancreáticas. Se acumula glucosa. (4)

Por este mecanismo, la resistencia a insulina aparece en individuos obesos en primer lugar en el tejido adiposo y después en los demás tejidos. Para normalizar la glucemia, el páncreas segrega más insulina, sin embargo no se consigue su normalización, se mantiene la intolerancia a la glucosa y a largo plazo, se puede derivar en diabetes de tipo II. Además se podría originar una disfunción en las células β pancreáticas debido a su hiperactividad por secretar insulina para mantener normales los niveles de glucosa y por el efecto lipotóxico de los ácidos grasos libres, que derivan a una acumulación de cadenas largas de Acil-COA en las células pancreáticas β produciendo después la apoptosis de las mismas. (4)

Por otro lado, algunos estudios han indicado una posible relación entre la glicoproteína pirofosfatada ecto-nucleótido/fosfodiesterasa-1 (ENPP1) con la disfunción del tejido adiposo y resistencia a insulina. Mecánicamente, se establece que la expresión de ENPP1 está muy regulada en los adipocitos durante la adipogénesis y que su desregulación puede estar relacionada con alteraciones en la maduración de los adipocitos y el almacenamiento de triglicéridos.(5)

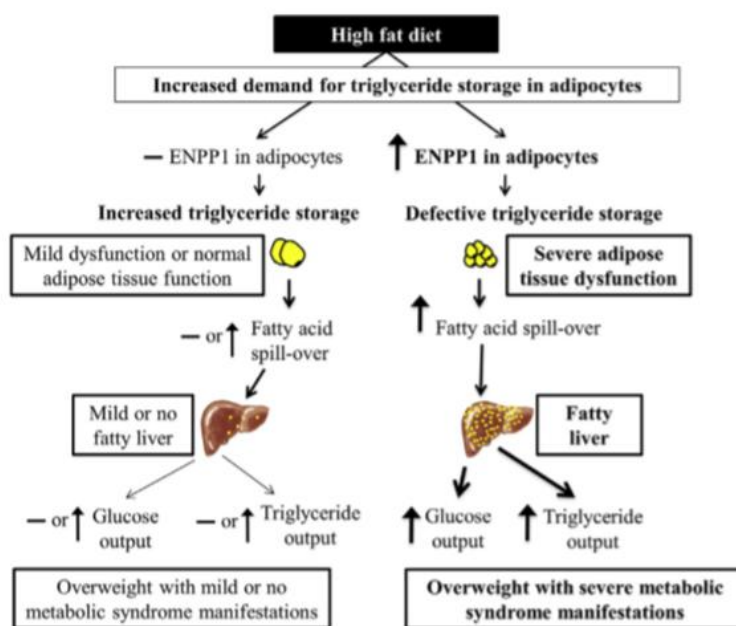


Figure 8 Schematic representation of the effects of ENPP1 on TG storage in adipose tissue and its interaction with diet and weight gain as a determinant of fatty liver and other manifestations of the metabolic syndrome in the *AdiposeENPP1-TG* mouse. Reproduced with permission.⁶⁴

Figura 1 (5) página 321

Una sobreexpresión de ENPP1 induce una absorción defectuosa de la glucosa (resistencia de insulina celular) y una disminución de la acumulación de lípidos (maduración de adipocitos). Todo esto ocurre debido a la interacción proteína-proteína entre la ENPP1 y la subunidad alfa del receptor de insulina. Por tanto, cuando existe una dieta alta en grasa, los individuos presentan altos niveles de ácidos grasos libres en plasma, bajos niveles de adiponectina, resistencia a insulina y una mayor predisposición a presentar un hígado graso. (5)

3) OBESIDAD Y SINDROME METABÓLICO

El exceso de grasa corporal y sus consecuencias metabólicas son una epidemia mundial. La deposición de este exceso de grasa sobre todo en la zona abdominal y troncal, están directamente relacionadas con la mortalidad; la disfunción en el tejido adiposo es considerado como un cooperador al síndrome metabólico. (5)

El balance calórico positivo, una vida sedentaria y a la predisposición genética a factores ambientales, va a originar un exceso de grasa que a su vez derivará a una hipertrofia en el adipocito y tejido adiposo, generando adipocitos patógenos en un tejido adiposo patógeno. La hipertrofia de adipocitos causa la disfunción de organoides (especialmente mitocondria y retículo endoplasmático), desregulación de hormonas, deterioro de almacenamiento de ácidos grasos, aumento de ácidos grasos libres circulantes y lipotoxicidad de órganos como hígado, músculo y páncreas. (5)

La obesidad abdominal conduce no solo a la resistencia a insulina sino a la liberación de ácidos grasos libres no esterificados que se van a acumular en órganos como hígado y músculo, predisponiendo aún más a la resistencia a insulina y a las dislipemias. Estas características junto a la presión arterial elevada y alteraciones metabólicas conducen a estados protrombóticos y proinflamatorios. La unión de todos estos sucesos incrementarán el riesgo de aterogénesis. (5)

Las personas con síndrome metabólico presentan una constelación de los siguientes factores de riesgo: (6)

- Obesidad central (especificado por el predictor: perímetro de cintura/circunferencia de cintura)
- Diabetes mellitus de tipo II
- Niveles altos de triglicéridos
- Bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL)
- Presión arterial alta. Las personas que padecen este síndrome tienen un mayor riesgo de sufrir un ataque cardíaco o una enfermedad arterial coronaria.

No obstante, la presencia de complicaciones metabólicas no es universal en la población obesa, hay personas que padecen síndrome metabólico y presentan un IMC bajo. El *National Health and Nutrition Examination Survey* estima que un 32% de la población obesa no presenta anormalidades metabólicas mientras que la resistencia a insulina y sus complicaciones afectan a un porcentaje significativo de personas no obesas. (5)

4) OBESIDAD Y DISLIPEMIA

La principal comorbilidad metabólica asociada con el exceso de grasa es la dislipemia.

La obesidad está relacionada con un estado de dislipemia en el que se destaca el aumento de los triglicéridos en plasma, el aumento de la apolipoproteína B (apoB) y la disminución del HDL-colesterol. Este aumento de triglicéridos se debe al aumento relevante de ácidos grasos libres, procedentes de la acción lipolítica de la grasa visceral y de la resistencia a la insulina, que acaban en la vena porta y después en el hígado, produciéndose la síntesis de estos triglicéridos. (3)

No hay evidencias seguras de que los triglicéridos (TG) sean en sí mismos dañinos en la arterioesclerosis, pero sí hay evidencias de que participan en el síndrome metabólico, de modo que el cambio en su concentración es un buen marcador de enfermedad. La personas que presentan TG en cantidades elevadas a diferencia de los que presentan TG normales, son

moderadamente más obesas, tienen menos concentraciones de HDL, más cantidad de insulina, abundantes partículas LDL y por tanto más del triple de riesgo cardiovascular. (7)

5) OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVACULAR

La obesidad actualmente es considerada como factor de riesgo principal en el desarrollo de la enfermedad coronaria, debido a la aparición de hipertensión arterial y otras enfermedades metabólicas como la dislipemia, la Diabetes Mellitus de tipo II y la resistencia a la insulina. La obesidad central o abdominal, (medible a través de los parámetros índice cintura- cadera o circunferencia de cintura), va a ser un predictor directo de cardiopatía. (7)

Los mecanismos por los cuales la obesidad deriva a una posible hipertensión arterial y por tanto un posible riesgo cardiovascular son los siguientes: (3)

Debido a la sobrecarga de volumen, aparece un aumento de gasto cardiaco con aumento de resistencia periférica y por tanto sobrecarga de presión.

Además, la ingesta de alimento crece y con ella el consumo de sal (sodio), alterando la homeostasis del sodio. La reabsorción de sodio se verá aumentada al igual que el flujo de sangre renal que derivará a una hiperfiltración glomerular, cambios estructurales renales y por ello una presión arterial alta.

Asimismo, los cambios hormonales como hiperaldosteronismo, hiperinsulinemia e hiperleptinemia, van a estimular el sistema de renina-angiotensina-aldosterona.

Se producirán cambios en la actividad de la ATP asa Na^+/K^+ y cambios en la estructura de la pared arterial mediados por factores de crecimiento. Y por causa de la resistencia a la leptina, existe un aumento de la actividad simpática.

Por tanto, todos estos cambios tanto hormonales como vasculares van a aumentar la presión arterial y conducir a la hipertensión arterial y con ella a un posible riesgo de enfermedades cardiovasculares, y en consecuencia, la mortalidad relacionada con problemas cardiovasculares. (3)

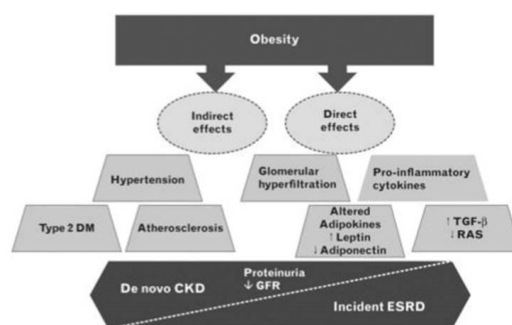


Figure 1. Potential pathways by which obesity leads to the development of chronic kidney disease. CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; ESRD, end-stage renal disease; GFR, glomerular filtration rate; RAS, renin-angiotensin-aldosterone system; TGF- β , transforming growth factor beta.

Figura 2 (16) página 13.

6) OBESIDAD Y ENFERMEDAD RENAL

ENFERMEDAD RENAL

La enfermedad renal crónica (ERC) presenta una prevalencia estimada próxima al 10 % considerándola un problema ascendente a nivel mundial. (8)

Las personas en fases tempranas no conocen la existencia de su patología, pudiendo evolucionar a la insuficiencia renal terminal si no es mediada por ningún tipo de intervención.

Los factores de riesgo que impulsan a desarrollar una enfermedad crónica renal (ERC) son: la hipertensión, la Diabetes Mellitus de tipo II, edad superior a 60 años, presencia de enfermedad cardiovascular y la existencia de familiares con diálisis o sometidos a un trasplante renal. Otros factores también considerados de riesgo son: el síndrome metabólico, tabaquismo, dislipemia, sedentarismo y en el que nos centramos en esta revisión, la obesidad.(8)

La obesidad es en la actualidad un problema de salud pública de elevada preocupación en muchos países, convirtiéndose en epidemia mundial tendiendo a crecer hasta un 40% su prevalencia y ocasionando tanto una notable disminución de la esperanza de vida como elevados costo socio-económicos.

La incidencia de glomerulopatía asociada con la obesidad se ha incrementado 10 veces en los últimos años. Además, se ha comprobado que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de nefrolitiasis y neoplasias como cáncer renal. Por lo que, un alto IMC está asociado a un aumento de la prevalencia e incidencia de nefrolitiasis. (8)

No obstante, el aumento de peso por sí sólo no es suficiente para producir daño renal; estudios indican que la mayoría de los individuos obesos no padecen de ERC y que hasta el 25% de los mismos son considerados como metabólicamente saludables. (8)

Tanto la obesidad como la enfermedad renal crónica, son enfermedades prevenibles en la mayoría de los casos con una buena educación social y concienciación de los riesgos que ocasionan la obesidad y la repercusión positiva que hay en llevar un estilo de vida saludable y activo, con dieta adecuada y ejercicio físico suficiente.

7) FACTORES PATOGÉNICOS QUE CONDUCEN A ERC EN OBESIDAD

La obesidad, por si misma, puede aumentar la demanda funcional renal debido a que un crecimiento en la masa corporal del individuo sin el correspondiente aumento del número de nefronas, requiere como adaptación, un aumento del flujo plasmático renal, y con él, la velocidad de filtración glomerular. Por tanto, este mecanismo de hiperfiltración glomerular y por ello la existencia de microalbuminuria, puede ser provocado sólo por la obesidad sin la necesidad de la asociación con otros factores de riesgo como la Diabetes Mellitus de tipo II y la hipertensión. La hipertensión va a acelerar la progresión de la enfermedad renal y la resistencia a la insulina predispone al desarrollo de la enfermedad renal induciendo la proliferación del músculo liso en la túnica media de los vasos y la sensibilización a los efectos contráctiles de angiotensina II en el riñón.

Además, el tejido adiposo en individuos obesos, primordialmente en el tejido adiposo visceral, va a ser el responsable de secretar angiotensinógeno y enzima convertidora de angiotensina, productos que ya se encuentran en altas cantidades en individuos obesos. Éstos pueden desarrollar su objetivo en el endotelio y en el músculo liso vascular provocando vasoconstricción y efectos pro-inflamatorios vasculares mediante la expresión endotelial de VCAM-1, ICAM-1 y MCP-1. (8)

7.1) Actividad endocrina del tejido adiposo

El tejido graso también va a presentar una función endocrina activa, siendo el responsable de producir hormonas llamadas adipocinas que ejercen sus acciones vía sistemática, destacan : la **leptina**, **adiponectina** y **resistina** que pueden dañar directamente a los riñones debido a que son normalmente secretadas por el tejido adiposo, pero en obesidad éste se inflama y se altera el perfil de secreción de las mismas. Se produce inflamación, estrés oxidativo, metabolismo lipídico anormal, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, incremento de los niveles de insulina y resistencia a insulina.

Estos efectos tendrán como consecuencia cambios patológicos en los riñones explicando el riesgo elevado de padecer ERC; estas modificaciones patológicas pueden ser; acumulación ectópica de lípidos, aumento de los depósitos grasos en el seno renal, desarrollo de hipertensión glomerular e incremento de permeabilidad glomerular ocasionada por la hiperfiltración, lo que produce un daño en la barrera de filtración glomerular y por último el riesgo de desarrollar glomerulomegalia y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. (10)

Adiponectina

La adiponectina es un proteína de 30 kD obtenida fundamentalmente por los adipocitos del tejido adiposo que puede circular o bien en monómeros o bien en complejos de alto peso molecular. Presenta poder para aumentar la sensibilidad a la insulina en el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético, posee propiedades antiinflamatorias, inhibiendo la producción de TNF- α e IL-6 y presenta función cardioprotectora.

Además, regula el metabolismo energético del organismo mediante: la estimulación de la oxidación de los ácidos grasos: la reducción de los triglicéridos plasmáticos y la mejora en cuanto al metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina. Asimismo, la adiponectina inhibe las fases iniciales de la aterosclerosis, reduciendo en células endoteliales las moléculas de adhesión, inhibiendo la transformación de macrófagos en células espumosas e inhibiendo la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la proliferación de las células del tejido muscular liso. (11)

Toda esta actividad fisiológica de la adiponectina se anula en individuos obesos cuando los niveles de ésta disminuyen, asociándose con un aumento de riesgo de mortalidad cardiovascular. Este mecanismo por el cual la concentración de adiponectina es baja es poco conocido. No obstante, como la adiponectina se estimula por la insulina y se inhibe por el TNF- α , y existe tanto resistencia a la insulina y aumento en cuanto la expresión de TNF- α , se podría indicar que éstos factores podrían colaborar con esa disminución en los niveles de adiponectina. (10)

En definitiva, la obesidad parece disminuir los niveles de adiponectina anulando su función fisiológica, considerándose como un marcador de riesgo cardiovascular aumentado. Además, en la enfermedad renal crónica los niveles de adiponectina se encuentran aumentados, posiblemente debido a una disminución del aclaramiento de la misma. Toda esta descompensación y alteración en cuanto a su perfil de liberación y producción va a promover riesgo cardiovascular y por tanto progresión en ERC. (10)

Leptina

Se trata de una proteína clasificada dentro de las citoquinas de clase I secretada por los adipocitos. Presenta cinco isoformas circulantes y dos tipos de receptores.

La Leptina tiene como principal función actuar en el centro de la saciedad y limitar la ingesta de los alimentos; en obesos esta hormona se encuentra en concentraciones altas desencadenando un papel directo en cuanto al daño renal. Los niveles circulantes de leptina son proporcionales al tamaño del tejido adiposo. (10)

Fisiológicamente, esta hormona inhibe la síntesis y secreción de insulina, disminuyendo por tanto el gasto energético y la ingesta de alimentos por medio de la estimulación de los receptores hipotalámicos produciendo sensación de saciedad.

El dominio intracelular del receptor de leptina carece de actividad enzimática por si mismo, por ello presenta como ligando una tirosin-quinasa: JAK. La unión de la leptina al ligando activa la tirosin-quinasa JAK que a su vez activa la fosforilación de determinados transductores de señal y activadores de la transcripción, llamados STAT. Se han identificado seis formas de STAT, siendo sólo STAT 3, STAT 5 y STAT 6 activadas por la leptina. Una vez fosforilado STAT, se dimeriza y se trasloca al núcleo activando por último la transcripción de determinados genes implicados en su función. (12)

Además, el principal lugar de acción en el hipotálamo es el núcleo arcuato, que presenta a su vez dos tipos de poblaciones de neuronas. Por un lado la que libera el neuropéptido Y y que comprende la vía orexigénica(inductora del apetito), siendo la leptina la que disminuye la liberación de este neuropeptido Y, bajando el nivel de apetito en la persona. Por otro lado está la que liberan proopiomelanocortina que comprende la vía anorexigénica (inductora de la saciedad), por el cual la leptina se pone en marcha disminuyendo la ingesta y por tanto bajando el peso corporal mediante la oxidación de la grasa y favoreciendo el gasto energético.

Por otro lado, patológicamente, en individuos con obesidad, todo lo comentado anteriormente se pierde. La función de la leptina se anula preservando su efecto simpático en tejidos no termogénicos como el corazón, riñón y glándulas suprarrenales.

Uno de los mecanismos por el cual se pierde la función fisiológica de la leptina en obesidad es por la denominada resistencia a la leptina, es decir, el individuo obeso a pesar de presentar niveles hemáticos en leptina aumentados, la hormona no es capaz de mandar la información al cerebro para llevar a cabo su función. Una explicación a esta anomalía podría ser una saturación en el transporte de la leptina por la barrera hematoencefálica, al no llegar a su lugar de acción se inhibe su función anorexigénica sobre el hipotálamo. Por lo que, los individuos obesos presentan un estado de hiperfagia o apetito exagerado, ya que no se reduce el apetito ni se estimula el consumo energético como en individuos sanos.

Por tanto, cuando más grasa corporal, más concentración de leptina, produciendo alteraciones en el sistema de transporte hacia el sistema nervioso central e insensibilización de los receptores en el núcleo hipotalámico. (8)

Todo este mecanismo endocrino que ejerce el tejido adiposo, presenta a su vez un impacto directo sobre los riñones. Las concentraciones altas de leptina y su incapacidad para llevar a cabo su función por la resistencia de la misma, conlleva a un estado aun más exagerado de inflamación, estrés oxidativo, metabolismo lipídico anormal y acumulación de lípidos en el seno renal. Además, estudios indican que un aumento significativo a corto plazo de los niveles de leptina puede provocar una mayor expresión del factor de crecimiento transformante (TGF- β) en las células del glomérulo. (10) También están representados los efectos del aumento de la leptina sobre las células mesangiales (aumento de TGF-2 receptores y colágeno tipo 1) y las células endoteliales (aumento de TGF y colágeno de tipo IV). (10)

Estos mecanismos dan lugar a cambios patológicos específicos en el riñón promoviendo la progresión de ERC. (8)

Citoquinas inflamatorias

La fuente de las citoquinas inflamatorias que generan los adipocitos, pueden ser, mayoritariamente macrófagos infiltrantes.

El Factor de necrosis tumoral (TNF-) se presenta con altos niveles en individuos obesos producido generalmente por el tejido adiposo inflamado y llevando a cabo un papel como agente inflamatorio además de un papel importante en la resistencia a la insulina. Se ha demostrado que en obesos la concentración y la expresión de esta proteína por el tejido adiposo es mayor que en sujetos normales, por tanto se relaciona directamente con el aumento del índice de masa corporal. Además, el TNF altera la fisiología de los podocitos y posiblemente actúa en la disfunción de los podocitos en la obesidad. (10)

Otra citoquina inflamatoria característica en la obesidad y relacionada también con la resistencia a la insulina es la interleucina 6 (IL-6), que es secretada por células como los adipocitos y los macrófagos. En pacientes con síndrome metabólico y diabetes la citoquina inflamatoria IL-6 se ve aumentada al igual que la excreción urinaria de albúmina en comparación con sujetos sanos controles.

Se ha demostrado que un aumento en la grasa corporal sobre todo visceral en la enfermedad renal crónica (ERC) se asocia con un aumento también en la concentración de IL-6 circulante. Por otro lado, también se relacionan, pero inversamente, los niveles plasmáticos de adiponectina o la expresión del gen de adiponectina en el tejido adiposo con los niveles de IL-6. (10)

Asimismo, las moléculas de adhesión intercelular como ICAM-1, VCAM-1 y selectina y E-selectina se ven aumentadas en niveles séricos en la obesidad y nefropatía diabética. ICAM-1, parece tener un papel fundamental ya que según los estudios realizados se ha observado que colabora en la infiltración de macrófagos en los glomérulos diabéticos, ayudando a la progresión de la nefropatía diabética.

En definitiva, lo más importante son los efectos de estas moléculas de adhesión e inflamatorias, incrementadas en la obesidad, sobre el riñón de manera perjudicial, ya que producen cambios morfológicos y funcionales en los glomérulos a través de la infiltración de macrófagos. (10)

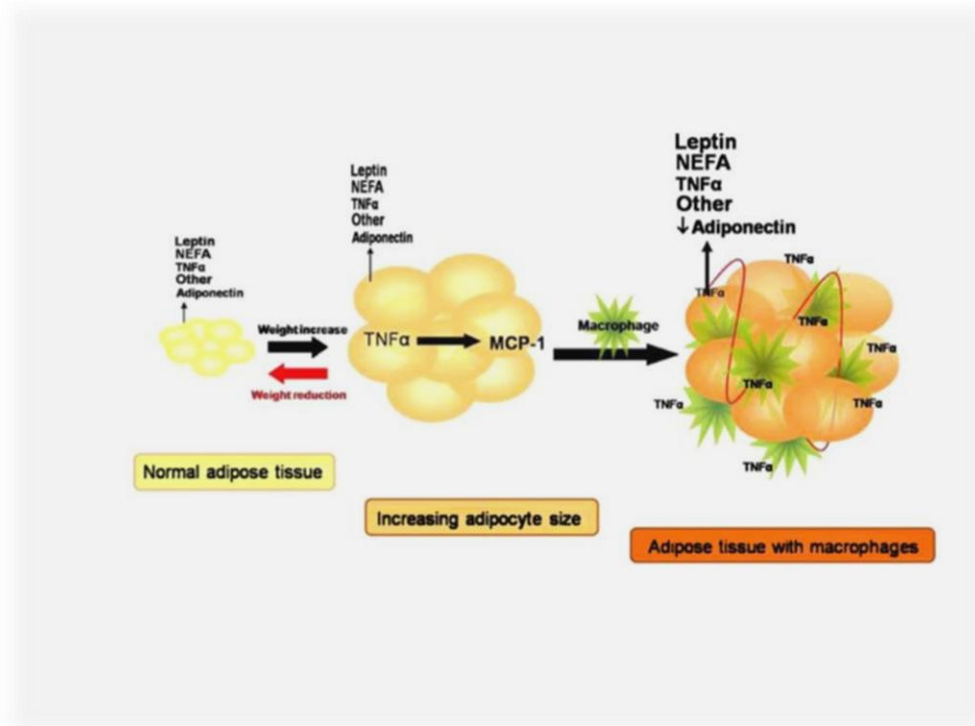


Figura 3 (17) página 175.

7.2) Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

El sistema renina-angiotensina, según diversos estudios, permanece en el tejido adiposo intacto y se activa en el tejido visceral de individuos obesos. Diversos estudios han indicado que, con una disminución notable del peso corporal de alrededor del 5%, los niveles de renina y aldosterona y a su vez de la enzima convertidora de angiotensina y la expresión de angiotensinógeno, también se redujeron en el tejido adiposo. Por lo que en individuos obesos, este sistema se encuentra sobreactivado. Además, el tejido adiposo secreta mineralocorticoides que impulsan a las células adrenocorticales a fabricar aldosterona.(10)

Por tanto, se ha demostrado que en individuos obesos con un tratamiento de antagonistas de aldosterona se ha disminuido la hipertensión arterial y glomerular y se ha producido retención de sodio, mientras que por otro lado, la infusión de aldosterona en individuos, aumenta la proteinuria y causa daños a los podocitos.

Asimismo, la aldosterona también puede estimular la localización de la membrana de la enzima NADPH oxidasa citosólica y aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno en los podocitos, junto con el incremento en la expresión de SGK quinasa. (10)

La aldosterona promueve la apoptosis de los podocitos mediante la inhibición de PI3-K/Art y la estimulación de las vías de señalización de p38 MAPK.

En definitiva, el sistema renina-angiotensina-aldosterona regulado en obesos es considerado fundamental en cuanto a la alteración de las vías de señalización y la elevada concentración de estrés oxidativo en los podocitos.

7.3) Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es causado por el desequilibrio existente entre el incremento de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y/o disminución de la actividad antioxidante, que finalmente van a generar daño oxidativo a las células o al tejido que presentan lípidos, proteínas o ADN. Está implicado en varias enfermedades de importancia como el cáncer, la Diabetes Mellitus, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular. (14)

Análisis de marcadores oxidativos en sujetos con obesidad indica que el daño oxidativo está asociado con un aumento del IMC y por tanto del porcentaje de grasa corporal.

Por el contrario, los sistemas con capacidad antioxidante se relacionan de manera inversa con el aumento de grasa corporal y la obesidad central.

Los mecanismos probables que llevan a cabo el estrés oxidativo pueden comprender; el aumento del consumo de oxígeno y la subsiguiente producción de radicales libres procedentes del aumento de la respiración mitocondrial, disminución de la capacidad antioxidante, la oxidación de ácidos grasos, oxidación de lípidos y lesión en determinadas células que formarán radicales libres. Asimismo, la obesidad, y su acumulación de tejido adiposo en exceso en los tejidos también va a estar relacionado con este estrés oxidativo, ya que se produce una respuesta inmune que conlleva a la secreción de citoquinas inflamatorias, tales como el TNF- α , IL-1 e IL-6, que encaminan a la producción de ROS. Esta acumulación de grasa en exceso, también va a estimular la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato actividad (NADPH) oxidasa que colabora en la producción de ROS. A su vez, las ROS aumentan la expresión de subunidades de NADPH oxidasa (NOX), como NOX4 y PU.1, en los adipocitos, estableciéndose un ciclo vicioso que incrementa de manera considerable el estrés oxidativo en tejido adiposo blanco y sangre. (14)

Por lo que, individuos con una dieta alta en grasa mostrarán niveles significativamente más altos de especies de oxígeno renales corticales reactivas (ROS), lípidos en plasma, insulina, proteína C-reactiva, nitrógeno ureico en sangre, creatinina y albúmina en excreción urinaria. Además, también se observaron en tejidos corticales renales obesos, TNF-ALFA, Factor nuclear Kappa (NF B) y NADPH oxidasa-1 (NOX-1). (10)

Estrés oxidativo e inflamación

En el adipocito, el estrés oxidativo parece ser el responsable del estado proinflamatorio de bajo grado que aparece en la obesidad, además es considerado como un factor elemental en las cascadas de señalización celular implicadas en las respuestas inflamatorias que inducen la expresión de citoquinas proinflamatorias. A su vez, ROS, va a estimular la activación de factores de transcripción sensibles a los efectos redox, en concreto el NF-KB, que induce la liberación de citoquinas proinflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento tales como TNF- α , IL-6, IL-1 β , TGF β 1, factor de crecimiento del tejido conectivo, IGF-1, VCAM-1. Y también, incrementará los niveles de expresión de PAI-1, IL-6 y MCP-1 mediante la vía NADPH oxidasa.(14)

Por otro lado, los genes de IL-4 y IL-6 y la secreción de citoquinas van a ser estimuladas por el peróxido de oxígeno presente y activando una vía dependiente apurínica/apirimidínica-endonucleasa/factor redox 1 (APE/Ref-1).

En referencia a las lipoproteínas, que se encuentran ligadas al estilo de vida y dieta del individuo, se indica que la lipoproteína de alta densidad (HDL) favorece a las propiedades inflamatorias tales como el TNF α y la MCP-1, en las células renales mediante el CD36 y el receptor de LDL, y por medio de las vías MAPK y NK-KB. Por el contrario, la lipoproteína de baja densidad (LDL) induce la producción de TNF- α a través de las células renales, provocando como consecuencia los posibles impactos de daño renal. (14)

En conclusión, el exceso de grasa acumulada en individuos obesos va a ser responsable del incremento de ROS, que aparte de estimular a citoquinas inflamatorias, va a producir inflamación del tejido adiposo debido a la infiltración de macrófagos. Macrófagos que también van a migrar de tal manera que a su paso estimularán también la liberación de citoquinas inflamatorias que a su vez generarán más cantidad de ROS, estableciéndose un ciclo vicioso, que fomentará el avance del daño renal en la obesidad y con ello, la enfermedad renal crónica. (14)

Estrés oxidativo y lesión renal en obesidad

El estrés oxidativo es identificado normalmente en las enfermedades renales asociadas a la obesidad como un mecanismo con un importante papel en la progresión de la lesión renal en individuos obesos. (14)

Las ROS, producida por células vasculares, endoteliales, del musculo liso y adventicias, inflamatorias y renales, responsables de la lesión renal por ser moléculas muy reactiva encargada de oxidar lípidos y proteínas generando daño celular y lesiones a nivel del túbulo glomerular y renal con proteinuria asociada.

Diversos estudios han indicado que dentro del riñón, la encima NADPH oxidasa produce superóxido ($O_2^{\cdot-}$) a través de la transferencia de electrones de NADH/NADPH a oxígeno molecular, generando $O_2^{\cdot-}$, H^+ y $NAD^+/NADP^+$ modulando el transporte iónico epitelial renal. Las ROS procedentes del NADPH alteran la excreción de sodio por los riñones y la presión renal debido a su actuación directa en la hemodinámica renal y el transporte de sodio por la trompa renal. (14)

Además el estrés oxidativo actúa sobre las células vasculares alterando su crecimiento, migración, proliferación y activación, generando patología renal. En condiciones, fisiológicas, la superficie de las células endoteliales está recubierta de receptores que permiten al endotelio realizar múltiples funciones, además de colaborar en la respuesta inmune. Pero, en condiciones patológicas, las ROS colaboran generando una disfunción vascular gradual debido a una baja disponibilidad del óxido nítrico (NO), alteración de la vasodilatación del endotelio, el crecimiento de las propias células endoteliales, la apoptosis de las mismas, la migración de las células endoteliales, la activación de moléculas de adhesión y por último las reacciones de inflamación. (14)

Vía adiponectina-AMPK

La inhibición de la vía adiponectina-AMPK se considera como una vía clave para la regulación de la inflamación y las vías pro-fibróticas en la enfermedad renal, obesidad y enfermedad diabética. En ella participa AMPK, que actúa como regulador de las NADPH oxidasas (NOX), en especial NOX-4 que interviene precisamente en la enfermedad renal temprana diabética. También, regula el factor de crecimiento transformante (TGF). (13)

En individuos obesos, la adiponectina se encuentra relacionada inversamente con el IMC, siendo su concentración baja en este estado de obesidad. Por otro lado, en enfermedad renal, la adiponectina se encuentra relacionada positivamente con la albuminuria y la proteinuria. La adiponectina presenta dos tipos de receptores a los que se va a unir, por un lado el receptor 1 o Adipo1, cuyos genes se expresan de manera semejante en podocitos, riñón e hígado; y el receptor 2 o Adipo2 el cual, el hígado será el encargado primordial de expresar sus genes. En cuanto a la función de la adiponectina en estas enfermedades se destaca controversia de estudios, desde un punto de vista la adiponectina actúa en el riñón como protectora en enfermos con daño glomerular y desde otra perspectiva de estudios, una deficiencia de la misma podría empeorar la lesión renal aguda. (13)

AMPK en enfermedad renal asociada a obesidad

Las bajas concentraciones de adiponectina en obesidad y el exceso de calorías ingeridas, generan una relación reducida de AMP/ATP, que trae como consecuencia un AMPK reducida tanto en obesidad como en enfermedad renal. Por ello, estudios recientes indican que si consiguiese activar la AMPK, sería beneficioso reduciendo la inflamación, albuminuria y acumulación de matriz renal, y conjuntamente se disminuiría la vascularización de lípidos en las células tubulares proximales. Además, AMPK muestra un papel fundamental en la regulación de la infiltración y activación de macrófagos en el riñón; diversos estudios indican que la cifra total de macrófagos infiltrados en el riñón en un individuo con dieta alta en grasa, fue enteramente normalizado con la activación de AMPK. (13) Asimismo, atendiendo al estrés oxidativo, el AMPK también desempeña una función reguladora del sistema NADPH oxidasa (NOX). Una manera de bloquear la NOX-4 (más implicada en la ERC) sería aumentando los niveles de adiponectina y activando AMPK.

Por otro lado, AMPK va a inhibir la labor de mTOR que se encuentra activado en la enfermedad renal, siendo su privación una manera de protegerse ante la enfermedad. Estudios consideran que mTOR puede conducir a niveles de NOX-4 bajos, promoviendo una regulación de NX-4 independiente de AMPK. (13)

PGC-1

El regulador de la biogénesis mitocondrial, PGC-1, es el responsable del mecanismo por el cual la estimulación de AMPK protege a las células. Este coactivador transcripcional es un fuerte estimulador de muchas proteínas mitocondriales. Si AMPK se encuentra reducida, PGC-1 también, lo que daría como consecuencia una disminución de la producción de superóxido en el riñón diabético.

En definitiva, la presentación crónica a las células de un exceso de calorías, grasa o glucosa desencadena una reducción de AMPK, y con ello una reducción transitoria o sostenida de la relación AMP/ATP. Por otro lado, la reducción insistente de la actividad de AMPK activa las vías de inflamación mediadas por NFκB y las vías pro-fibróticas. Por lo que, activará factores de transcripción como NOX y TGF, contribuyendo a la inflamación y fibrosis directamente. Estos mecanismos se frenarían mediante la activación de AMPK a través de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, disminuyendo el grado de inflamación y fibrosis.

Actualmente existen numerosos estudios que investigan todos estos procesos con el fin de encontrar nuevos biomarcadores y terapias para la obesidad relacionada con diabetes y la enfermedad renal crónica. (13)

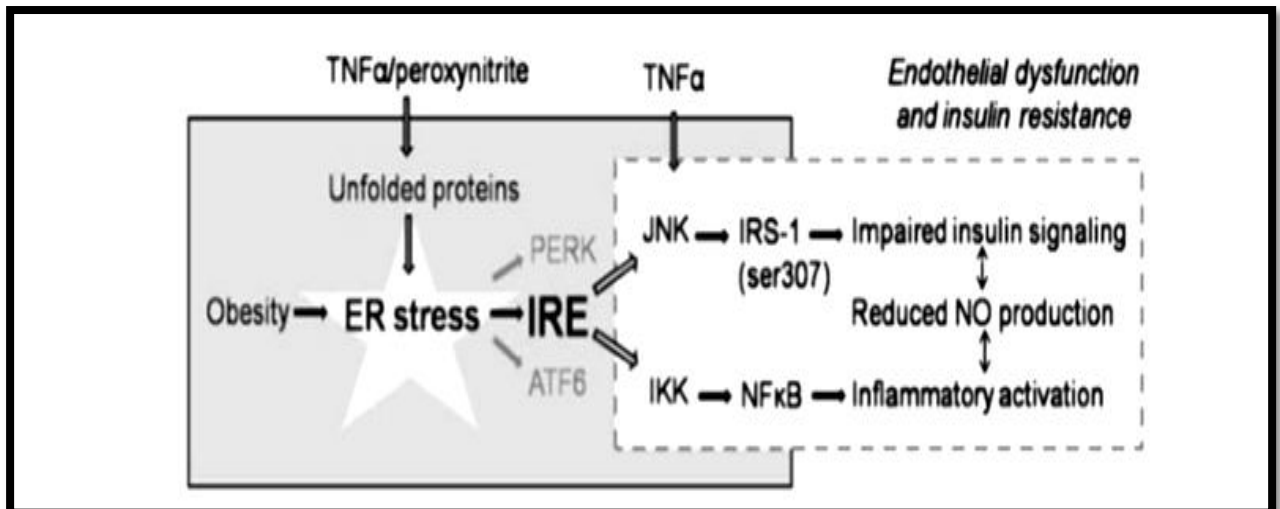


Figura 18 Cell Tissue Res (2009) 335:165–189.

V. CONCLUSIONES

- ✓ La obesidad y el sobrepeso constituyen una enfermedad compleja, mundial y con una prevalencia preocupante y creciente en los últimos años. Es considerada multifactorial en la que participan factores como hábitos dietéticos inadecuados, falta de actividad física, factores genéticos, ambientales, metabólicos, psicosociales; presenta un impacto significativo sobre la morbilidad, mortalidad.
- ✓ La obesidad es un factor clave para el desarrollo de Diabetes de tipo II, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipemias, enfermedades cardiovasculares y por tanto, enfermedad renal.
- ✓ En individuos obesos, el tejido adiposo, sobre todo el visceral, se inflama y desencadena un desequilibrio en el perfil de liberación de adipoquinas como la adiponectina y leptina, alterándose la función endocrina del tejido adiposo.
- ✓ La hipertensión arterial va a ser uno de los principales factores patogénicos que conducen a ERC en obesidad, debido a las alteraciones en las células vasculares y endoteliales.
- ✓ El riñón es un órgano muy vascularizado, por tanto cualquier alteración en el sistema cardiovascular va a tener una repercusión directa sobre el sistema renal, promoviendo la progresión de ERC.
- ✓ En obesidad se produce un desequilibrio entre el incremento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la disminución de la actividad antioxidante, generando daño oxidativo a las células o tejidos que presenten lípidos, proteínas o ADN. El estrés oxidativo actúa sobre las células vasculares alterando su crecimiento, migración, proliferación y activación, generando patología renal.
- ✓ Tanto la obesidad como la enfermedad renal son prevenibles. La obesidad se puede prevenir limitando la ingesta energética procedente de alimentos ricos en grasa, azúcares, sal y aumentando el consumo de frutas y verduras, legumbres, cereales integrales y frutos secos. Además se requiere una actividad física periódica y constante, siendo recomendable sesenta minutos diarios para los jóvenes y 150 minutos semanales para los adultos. Todas estas medidas podrán llevarse a cabo siempre y cuando el individuo tenga acceso y elección sobre ellas. En cuanto a la enfermedad renal, el diagnóstico temprano en las etapas primeras de la enfermedad ayudan a reducir el riesgo de la progresión y empeoramiento hacia ERC.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. [Internet] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- (2) Manuel Moreno, g. (2012). *Definición y clasificación de la obesidad*. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23 (2), 124–128. [Internet] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864012702882>
- (3) Upadhyay, J., Farr, O., Perakakis, N., Ghaly, W., y Mantzoros, C. (2018). Obesity as a disease. *Clínicas médicas de América del Norte*, 102(1), 13–33. [Internet] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.004>
- (4) Prieto, Dolores. Contreras, Cristina. Sánchez, Ana. *Current Vascular Pharmacology, Endothelial Dysfunction, Obesity and Insulin Resistance* Department of Physiology, (2014), 12, 412-426. Faculty of Pharmacy, Universidad Complutense de Madrid, España.
- (5) Bays, HE, Toth, PP, Kris-Etherton, PM, Abate, N., Aronne, LJ, Brown, WV, Samuel, VT (2013). *Obesidad, adiposidad y dislipidemia: una declaración de consenso de la National Lipid Association*. *Journal of Clinical Lipidology*, 7 (4), 304–383.
- (6) Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *DiabetMed*. 1999;16:442-3. [Internet] Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/una-nueva-definicion-mundial-del/articulo/13082533/>
- (7) Luengo Fernández, E., Ordóñez Rubio, B., Bergua Martínez, C., & Laclaustra Gimeno, M. (2005). *Obesidad, dislipemia y síndrome metabólico*. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 5(4), 21D–29D. [Internet] Available from: [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(05\)74117-0](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(05)74117-0)
- (8) Navarro, G., y Ardiles, L. (2015). *Obesidad y enfermedad renal crónica: Una asociación peligrosa*. *Revista Médica de Chile*, 143 (1), 77–84. [Internet] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.02.005>
- (9) Kovesdy, CP, Furth, S., y Zoccali, C. (2017). *Obesidad y enfermedad renal: consecuencias ocultas de la epidemia*. *Nefrología*, 37 (4), 360-369. [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.02.005>
- (10) V. Mathew, A., Okada, S., y Sharma, K. (2011). *Obesity related to kidney disease*. *Current reviews of diabetes*, 7 (1), 41–49. [Internet] Available from: <https://doi.org/10.2174/157339911794273928>
- (11) Palomer, X., Pérez, A., y Blanco-Vaca, F. (2005). *Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular*. *Medicina Clínica*, 124 (10), 388-395. [Internet] Available from: <https://doi.org/10.1157/13072576>

- (12) www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662010000100013
- (13) Sharma, K. (2014). *Obesity, oxidative stress and fibrosis in chronic kidney disease. International supplements for the kidney*, 4 (1), 113-117. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4220515/>
- (14) Tang, J., Yan, H., y Zhuang, S. (2012). *Inflammation and oxidative stress in the glomerulopathy related to obesity. International Journal of Nephrology*, 2012, 1-11.
- (15) Costa-Hong, V., Bortolotto, L. A., Jorgetti, V., Consolim-Colombo, F., Krieger, E. M., & Lima, J. J. G.de. (2009). *Estresse oxidativo e disfunção endotelial na doença renal crônica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 92(5).

Figura 2 (16) Rhee, CM, Ahmadi, S.-F., y Kalantar-Zadeh, K. (2016). *El doble papel de la obesidad en la enfermedad renal crónica. Opinión actual en nefrología e hipertensión*, 25 (3), 208-216.

Figura 3 (17) Bakker, W., Eringa, EC, Sipkema, P., y van Hinsbergh, VWM (2008). *Disfunción endotelial y diabetes: roles de la hiperglucemia, alteración de la señalización de la insulina y obesidad. Cell and Tissue Research*, 335 (1), 165-189.

Figura 4 (18) Wineke Bakker & Etto C. Eringa & Pieter Sipkema & Victor W. M. van Hinsbergh. *Cell Tissue Res* (2009) 335:165-189.