



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Maestría y Doctorado de Ciencias Bioquímicas

**Efecto de la Curcumina en las Alteraciones Lipídicas
de la Enfermedad Renal Crónica**

T E S I S
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
Doctora en Ciencias

PRESENTA:
M en C. Zeltzin Alejandra Ceja Galicia

TUTOR PRINCIPAL:
Dr. José Pedraza Chaverri.
Facultad de Química, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
Dra. Verónica Guarner Lans
Instituto Nacional de Cardiología
Dr. Israel Pérez Torres.
Instituto Nacional de Cardiología

Ciudad Universitaria, Ciudad de México. Agosto,
2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

A mi familia que siempre me ha apoyado en todos los proyectos que he decidido realizar y a mis amigos que han sufrido y batallado conmigo las adversidades de realizar un doctorado, su infinito amor me mantuvo fuerte y constante en el camino.

A mis compañeros de trabajo y a todos los investigadores que de igual manera me apoyaron física y mentalmente en este trayecto.

A mis tutores que me dieron el conocimiento y las herramientas para avanzar en mi posgrado hasta lograr la obtención del grado.

A todas estas personas con quienes he cruzado caminos y que han dejado su huella en mí; desconocidos que se convirtieron en amigos, amigos que se convirtieron en modelos a seguir y familia, les dedico esta tesis por las experiencias que vivimos y por los lazos que compartimos.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la Dra. Edilia Tapia por su paciencia y apoyo, su aportación en la elaboración del modelo experimental fue fundamental en el desarrollo de este proyecto. Su guía y enseñanza se mantendrá en mi mente por siempre.

Esta investigación fue financiada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) México, proyecto número A1-S-7495, por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT), proyecto número IN200922 de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y por el Programa de Apoyo a la Investigación y el Posgrado (PAIP) número 5000-9105.

RESUMEN

La prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) está en constante incremento. Dentro de la signología que desarrollan los pacientes que encuentra la dislipidemia, lo que favorece la presencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo, los mecanismos del desarrollo de dislipidemia en ERC no se comprenden completamente. Se ha demostrado que la curcumina (CUR), que no posee efectos secundarios y tiene múltiples efectos benéficos en el modelo de ERC nefrectomía 5/6 (5/6Nx), por lo que se ha propuesto como tratamiento de la dislipidemia. El objetivo de este trabajo fue determinar el mecanismo fisiopatológico de la dislipidemia de la ERC evaluando el potencial efecto terapéutico de la curcumina sobre el metabolismo de lípidos del hígado y riñón del modelo Nx5/6. El modelo se estableció eliminando 5/6 partes de la masa renal, la progresión a ERC se estableció 4 semanas post cirugía. Se utilizaron ratas macho Wistar con 5/6Nx, la CUR (120 mg/kg) fue administrada en la semana 5 a la 8. Se encontró que la CUR revirtió el daño en el riñón y en el hígado, y la hipertrigliceridemia inducidos por la 5/6Nx. También revirtió la despolarización de la membrana mitocondrial y las fallas en la β -oxidación en el riñón, así como el incremento en la captura de lípidos y los niveles elevados de proteína involucrados en la síntesis de ácidos grasos en el riñón y el hígado. Además, la curcumina disminuyó la lipogénesis e incrementó los marcadores de la biogénesis mitocondrial en el hígado. En conclusión, el efecto terapéutico de la CUR en la hipertrigliceridemia inducida por la 5/6Nx se asocia a la restauración de la β -oxidación mitocondrial renal y a la reducción de la síntesis y captura de lípidos en el riñón y en el hígado.

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Enfermedad renal crónica.....	1
1.1.1.	Dislipidemia en la ERC y sus consecuencias	2
1.2.	Características del modelo de nefrectomía 5/6	2
1.2.1.	Dislipidemia en el modelo 5/6Nx	3
1.3.	Principales medicamentos utilizados en la dislipidemia de la ERC y sus efectos adversos .	4
1.4.	La curcumina	5
1.4.1.	Biodisponibilidad de la curcumina.....	6
1.4.2.	Efectos de la curcumina en la ERC.....	6
1.4.3.	Efectos de la curcumina en la dislipidemia de la ERC	7
2.	JUSTIFICACIÓN.....	10
3.	HIPÓTESIS	10
4.	OBJETIVO GENERAL	10
5.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
6.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
6.1.	Protocolo experimental	11
6.2.	Parámetros generales	12
6.3.	Presión sistólica y proteinuria	12
6.4.	Perfil de lípidos en plasma.....	13
6.5.	Cromatografía de gases.....	13
6.6.	Histología.....	13
6.7.	Determinación de patrones de expresión de proteínas por Western blot	14
6.8.	Aislamiento mitocondrial.....	14
6.9.	Consumo de oxígeno por la β -oxidación mitocondrial y potencial de membrana (DYm)..	15
6.10.	Estadística.....	15
7.	RESULTADOS	16
7.1.	Parámetros generales.....	16
7.2.	Marcadores de daño renal y hepático.....	16
7.3.	Evidencias histológicas en riñón e hígado	18
7.4.	Perfil lipídico en plasma	20
7.4.1.	Perfil del total de ácidos grasos en plasma	20
7.5.	Metabolismo lipídico en el riñón	21
7.5.1.	Perfil de ácidos grasos libres en riñón.....	21
7.5.2.	Síntesis de lípidos, abundancia de proteínas renales.....	22
7.5.3.	β -oxidación y potencial de membrana mitocondrial en el riñón.....	23

7.5.4.	Biogénesis mitocondrial y transporte de ácidos grasos, abundancia de proteínas renales	24
7.6.	Metabolismo lipídico en el hígado.....	25
7.6.1.	Perfil de ácidos grasos libres en el hígado	25
7.6.2.	Síntesis de lípidos y lipogénesis, abundancia de proteínas hepáticas	26
7.6.3.	β -oxidación y potencial de membrana mitocondrial en el hígado.....	27
7.6.4.	Biogénesis mitocondrial y transporte de ácidos grasos, abundancia de proteínas hepáticas	28
8.	DISCUSIÓN.....	30
9.	CONCLUSIÓN.....	36
	PERSPECTIVAS.....	37
	REFERENCIAS.....	37

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta a más de 800 millones de personas alrededor del mundo (Lv & Zhang, 2019) lo que la convierte en una de las enfermedades más importantes a tratar. La ERC se caracteriza por diferentes síntomas como son: la disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG, $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ por más de 3 meses), el incremento de compuestos nitrogenados en el plasma (creatinina y urea), hipertensión y dislipidemia (de Boer et al., 2020). La ERC se divide en 5 etapas que se clasifican de acuerdo a los valores de la TFG; las etapas 1, 2 y 3 son reversibles con valores de 30-90 ml/min. Las etapas 4 y 5 son irreversibles, el daño renal es grave, los pacientes requieren hemodiálisis y en casos donde la TFG es $<15 \text{ ml/min}$, ya se considera como falla renal terminal. Actualmente en México no se tienen datos certeros sobre la prevalencia de la ERC, sin embargo, se tienen aproximaciones con base en los datos que manejan diferentes instituciones. En el 2017 se reportó que en México aproximadamente el 12.5% de los adultos mayores de 20 años presenta ERC y aproximadamente el 98% de los pacientes se encuentran en las etapas 1-3 y el 2% en las etapas 4 y 5 (Instituto Nacional de Salud Pública, 2020; Tamayo-y Orozco , 2016). Datos más recientes mencionan que la prevalencia de diagnóstico previo de enfermedad renal en adultos fue de 22.8% para el año 2022, esto indica que hubo un incremento del 3.02% con respecto a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2018 (Escamilla-Nuñez et al., 2023). Por otro lado, los datos del Instituto nacional de estadística y geografía mencionan que en el año 2021 se registraron 14, 376 decesos por insuficiencia renal, de los cuales el 71.8% fue por ERC en adultos mayores a 40 años convirtiendo a la ERC en una de las diez principales causas de muerte en México (INEGI, 2022), de ahí la importancia en el estudio de dicha enfermedad.

Existen diversos factores de riesgo que llevan al desarrollo de ERC, los más conocidos son la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes, en los cuales la dislipidemia precede el daño renal. Por otro lado, también se encuentran factores no relacionados con el metabolismo como son los componentes hereditarios, hipertensión y antecedente de trasplante renal. Estos últimos tienden a desarrollar la dislipidemia posterior al establecimiento de la ERC, lo que sugiere un mecanismo diferente al de las enfermedades metabólicas (Kazancıoğlu, 2013; Rosenstein & Tannock, 2012). La presencia de dislipidemia en el paciente con ERC agrava el estado del riñón complicando la enfermedad, por lo que el tratamiento se podría considerar como un punto focal. Por lo tanto, es necesario el desarrollo de un tratamiento adecuado y oportuno que pueda minimizar la prevalencia de la enfermedad y sobre todo su progresión hacia estados terminales.

1.1.1. Dislipidemia en la ERC y sus consecuencias

La dislipidemia se caracteriza por altas concentraciones de lípidos plasmáticos, principalmente triglicéridos (TG) y colesterol (CH), y su relación con las proteínas transportadoras (lipoproteínas) (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee et al., 2018). Estas macroestructuras especializadas, son aglomeraciones de lípidos y proteínas responsables de recolectar y distribuir los lípidos en el organismo. Su nombre se basa en la densidad de cada una de ellas, siendo las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL en inglés) y las de baja densidad (LDL en inglés) las responsables de distribuir principalmente triglicéridos, mientras que las lipoproteínas de alta densidad (HDL en inglés) son las responsables de recolectar el colesterol y llevarlo de regreso al hígado (Illingworth, 1993). En la ERC, la dislipidemia es asociada con la formación de ateromas que llevan al desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y a la acumulación de lípidos en órganos, propiciando su disfunción (Barter, 2014; Engin, 2017).

En la ERC, los niveles plasmáticos de VLDL y LDL se observan incrementados debido a la disminución de sus receptores y de la actividad de las lipasas propiciando el incremento de triglicéridos. A su vez, los niveles de HDL se encuentran disminuidos debido a la disminución en la abundancia de ApoA-1, la cual es una proteína que permite su ensamblaje, generando la disminución en la recaptura de colesterol y, por lo tanto, su acumulación en tejidos propiciando la formación de ateromas o el mal funcionamiento de órganos (Hager et al., 2017; Noels et al., 2021; Vaziri, 2014). Con respecto a esto, se conoce que, el 10% de los pacientes con ERC fallecen debido a ECV derivadas de la dislipidemia. Así mismo, se ha observado la presencia de hígado graso y la acumulación de lípidos en el riñón (Nishi et al., 2019). Sin embargo, los mecanismos moleculares que llevan al desarrollo de dislipidemia en pacientes con ERC no derivada de enfermedades metabólicas, no se conocen bien y su relación con las alteraciones en el metabolismo del riñón y del hígado aún se están estudiando.

1.2. Características del modelo de nefrectomía 5/6

Uno de los modelos más utilizados para el estudio de la ERC es el de nefrectomía 5/6 (5/6Nx). Este modelo animal se caracteriza por la eliminación quirúrgica de 5/6 partes de la masa renal. En primera instancia, se debe de extirpar un riñón y posteriormente eliminar la función de 2/3 partes del otro riñón (H.-C. Yang et al., 2010). Este proceso se puede realizar de diferentes maneras: algunos autores dejan recuperar al animal 7 días antes de retirar las 2/3 partes restantes (Tan et al., 2019) y otros realizan ambos procesos el mismo día (Bobadilla et al., 2001; Sánchez-Lozada et al., 2008). La resección del segundo riñón también puede efectuarse de diferentes maneras: después de quitar la cápsula renal, el riñón puede ser disecado con un bisturí convencional o eléctrico y eliminar los polos

anterior y posterior; también se pueden ligar ambos polos para evitar la irrigación del parénquima y en consecuencia el infarto de ambas secciones (Lim et al., 2014). Otra manera, es obliterando directamente parte de las arterias renales para limitar la irrigación de 2/3 partes del riñón (Sánchez-Lozada et al., 2008). Como resultado de estas pequeñas diferencias, durante la evolución de la enfermedad, el remanente de riñón puede adoptar un tamaño pequeño, en el caso de ser seccionado directamente, o desarrollar una hipertrofia cuando se obliteran las arterias. Sin embargo, la signología de los animales es la misma y muy similar a la de los pacientes (Adam et al., 2022). Por otro lado, este modelo ha sido utilizado en diferentes razas y especies animales, y en este caso la respuesta y adaptación a la reducción de la masa renal llega a tener pequeñas diferencias patofisiológicas. Por ejemplo, los lagomorfos tienen una mayor respuesta a desarrollar eventos cardiovasculares comparado con los roedores, o la variedad de ratas Sprague Dawley son más susceptibles a desarrollar problemas metabólicos que las Wistar (Becker & Hewitson, 2013).

En términos generales, la eliminación de la masa renal provoca una mal adaptación fisiológica propiciando el desarrollo de enfermedad renal (Tan et al., 2019; Tapia et al., 2012, 2013). El tiempo de evolución de los animales delimita el tipo de enfermedad renal que se genera; con base en la sinología y en los marcadores de función renal, se considera que los animales cursan con una enfermedad renal aguda hasta las 4 semanas y posteriormente como ERC (Fu et al., 2018). Los animales, al igual que los pacientes, presentan disminución en la filtración glomerular, hipertensión, incremento plasmático de compuestos nitrogenados, proteinuria e incluso dislipidemia (Bao et al., 2018). Es importante destacar que la dislipidemia se genera incluso cuando la dieta es controlada y balanceada (Jin et al., 2013; Vaziri, 2010; Vaziri et al., 2004). Esto indicaría que la dislipidemia en la ERC no está asociada directamente a los alimentos que se consumen, como generalmente se ha determinado (Mach et al., 2020a). Por lo tanto, el manejo de la dieta en pacientes con ERC no aportaría una solución completa al problema.

1.2.1. Dislipidemia en el modelo 5/6Nx

Los mecanismos por medio de los cuales la 5/6Nx induce el desarrollo de la ERC han sido estudiados ampliamente, pero la mayoría de estos estudios se han enfocado en las alteraciones hemodinámicas del riñón y del corazón (Correa et al., 2013; Gava et al., 2012; Tapia et al., 2013). Sin embargo, hasta el momento, el mecanismo relacionado con el origen de la dislipidemia y cómo es que esto afecta al riñón se entiende poco y también ha sido poco explorado. En la ERC los niveles de las proteínas relacionadas con la síntesis de ácidos grasos incrementan en el hígado, particularmente la sintasa de ácidos grasos (FAS en inglés) y la acetil CoA carboxilasa (ACC) (Jin et al., 2013). También se ha visto

que disminuyen las concentraciones de la carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT1) y las de la sintasa de adenosín trifosfato (ATP) α y β , sugiriendo una posible reducción en la β -oxidación (Jin et al., 2013). Así mismo, incrementa la acumulación hepática de triglicéridos y de proteínas relacionadas con su síntesis (diacil glicerol acil transferasa 1 y 2, DGAT en inglés). Sin embargo, aún queda en duda la relación que tiene el desarrollo del síndrome nefrótico con el metabolismo de lípidos hepático (Jin et al., 2013). En el caso del riñón, se ha observado que disminuye la biogénesis mitocondrial, se produce el deterioro en la forma y función mitocondrial y baja el consumo de oxígeno asociado a la pobre síntesis de ATP (Aparicio-Trejo et al., 2020). Las alteraciones mitocondriales no se han descrito en las mitocondrias hepáticas del modelo de 5/6Nx, por lo que se desconoce si la función de este orgánulo se encuentra también alterado en este órgano y su disfunción pueda ser un factor clave. Por otro lado, se desconoce si los cambios en el metabolismo de lípidos de ambos órganos estén relacionados y si hay un desbalance en la concentración de las diferentes enzimas relacionadas con la síntesis de lípidos que tienen actividad en el hígado y el riñón.

1.3. Principales medicamentos utilizados en la dislipidemia de la ERC y sus efectos adversos

El manejo de la dislipidemia en pacientes con ERC se realiza principalmente mediante la medicación con fibratos y estatinas. Las estatinas reducen la síntesis de colesterol a través de la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, esto promueve un incremento en la expresión de receptores hemáticos de LDL, propiciando su disminución plasmática. Los fibratos son agonistas del receptor activado por proliferadores peroxisómicos alfa (PPAR α), incrementan la oxidación de los lípidos, disminuyen TG e incrementan las concentraciones de HDLc (Mach et al., 2020a). Sin embargo, ambos medicamentos no pueden ser utilizados de manera simultánea o por periodos prolongados, debido a que pueden provocar efectos adversos en los pacientes y con esto retrasar su recuperación (Bolli, 2014; Okopieñ et al., 2017). Las estatinas poseen efectos adversos en la homeostasis de la glucosa incrementando el riesgo de padecer diabetes mellitus, pueden llegar a producir eventos hemorrágicos en el cerebro y daño muscular. Los fibratos pueden producir daño hepático, colelitiasis, incrementan el riesgo de pancreatitis y también producen daño muscular (Berberich & Hegele, 2022). En ambos casos, el daño muscular es de particular interés en la ERC, debido a que la rabdomiólisis incrementa la concentración de sustancias nitrogenadas (creatinina principalmente) en la sangre y la concentración de proteína en la orina agravando el daño renal, además del dolor que implica el deterioro muscular (Mach et al., 2020b). A pesar de ello, ambos

medicamentos se siguen utilizando, por lo tanto, es necesaria la investigación y uso de compuestos naturales que no tengan efectos secundarios en el tratamiento de la dislipidemia en la ERC.

1.4. La curcumina

Actualmente se ha estudiado el uso de productos naturales que no poseen efectos secundarios como paliativos en el tratamiento de la dislipidemia (Hunter & Hegele, 2017; Panahi et al., 2018). Entre estos productos, el más prometedor es la curcumina, la cual es un pigmento extraído de la planta *Curcuma longa*. Este compuesto comprende más del 77% de los curcuminoides de dicha planta y su nombre químico es (1E, 6E)-1, 7, bis (4 hidroxi-3-metoxifelin)-1, 6-hepatidina-3, 5-diona. Se compone por dos anillos aromáticos con grupos fenólicos conectados por 7 carbonos y por una fracción α , β -insaturado (Imagen 1) (Lestari & Indrayanto, 2014). Dicha estructura la hace insoluble en agua y soluble en solventes polares, es susceptible a los cambios de pH siendo estable a un pH de 7.5, es fotolabil y en solución solo es estable por 30 min. Sin embargo, la gran cantidad de dobles enlaces que posee también la hacen un poderoso antioxidante (Lestari & Indrayanto, 2014). Su metabolismo es principalmente hepatobiliar, donde se transforma en sus formas hidratadas o se conjuga con ácido glucurónico o sulfato (Kotha & Luthria, 2019). Se excreta principalmente por las heces y también se han encontrado en la orina (Anand et al., 2007; Heath et al., 2003).

La curcumina posee diversos efectos benéficos, entre los que se encuentran su poder antiinflamatorio, anticancerígeno, antimicrobiano, antidiabético, hepatoprotector e hipolipemiante (Jin, 2018; Pulido-Moran et al., 2016). Todos estos efectos se podrían relacionar con su principal cualidad como antioxidante, ya que en estos procesos se generan muchos radicales libres que dañan el metabolismo celular propiciando la progresión de la enfermedad, además de la activación de varios factores relacionados (Kocaadam & Şanlıer, 2017).

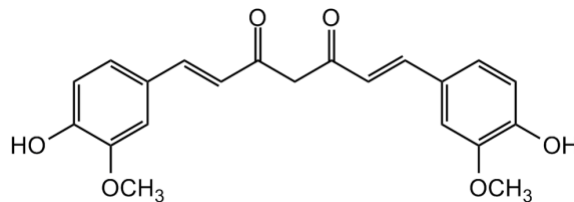


Imagen 1. Estructura molecular de la curcumina.

1.4.1. Biodisponibilidad de la curcumina

Desde el descubrimiento de sus propiedades benéficas, la curcumina ha sido administrada de forma oral. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de curcumina activa son muy bajas comparadas con los metabolitos inactivos que se han encontrado en heces y en orina, indicando de esta manera la baja biodisponibilidad que posee (M. H. Pan et al., 1999). Esto se ha relacionado principalmente con sus propiedades lipofílicas, su baja capacidad de solubilizarse en agua y su sensibilidad a cambios de pH (Park et al., 2018). Actualmente, se ha intentado incrementar la biodisponibilidad de este compuesto a través de diferentes estrategias. Las más sencillas han sido acompañar la administración oral de curcumina con alimentos ricos en grasas como son los productos lácteos, huevos, o aceites vegetales y con fibras hidrosolubles o lecitinas (Cas & Ghidoni, 2019). Las tecnologías actuales han permitido incrementar la biodisponibilidad de la curcumina a través de nano emulsiones con acarreadores sintéticos, como son polisacáridos, biopolímeros, micro geles o fosfolípidos, para permitir la formación de liposomas y micelas de fácil absorción intestinal (Liu et al., 2006; Stohs et al., 2020; Tønnesen et al., 2002). Así mismo, las nano emulsiones protegen a la curcumina de cambios drásticos de pH en el estómago y en el intestino, propiciando que sus propiedades antioxidantes se mantengan intactas hasta su absorción (Wang et al., 2008). Por otro lado, se ha buscado la elaboración de liposomas muco adherentes, para prolongar la absorción intestinal y el uso de nanopartículas magnéticas para controlar la deposición específica del compuesto (Shin et al., 2013). También se ha mencionado la capacidad de la microbiota intestinal de metabolizar a la curcumina y transformarla en un compuesto más soluble, remarcando la importancia del tipo de bacterias que poseen los individuos en la absorción de la curcumina (Scazzocchio et al., 2020). Sin embargo, en experimentos preclínicos, los vehículos más utilizados para la administración de curcumina han sido agua, carboximetil celulosa y, en pocas ocasiones, alimentos, para evitar el efecto de otras variables (Al-Saud, 2020; Salarolli et al., 2021; Tapia et al., 2013).

1.4.2. Efectos de la curcumina en la ERC

La curcumina se ha probado en diferentes estudios experimentales de ERC, demostrando cualidades positivas en el tratamiento de esta enfermedad. En modelos animales, con dosis de curcumina de 60 a 120 mg/kg se ha observado que reduce los principales marcadores de daño renal como la proteinuria y los niveles plasmáticos del nitrógeno de urea sanguíneo (BUN en inglés) y creatinina e incrementa la TFG a través del mejoramiento de la hemodinamia glomerular y la restauración de la atrofia tubular (Tapia et al., 2012, 2013). Del mismo modo, se ha visto que reduce el riesgo cardiovascular disminuyendo la presión sanguínea, la hipotrofia ventricular, los eventos isquémicos

en el tejido y las lesiones ateroscleróticas (Ali et al., 2017; Correa et al., 2013; Ghosh et al., 2010, 2015). Esto sugiere que la curcumina puede tener cierto impacto positivo reducción de la dislipidemia para prevenir la formación de ateromas, aunque ha sido poco evaluada la relación de ambos procesos en la ERC. Por otro lado, la curcumina también tiene un efecto antiinflamatorio y anti fibrótico desde una dosis de 10 mg/kg. Esto se observó con la disminución de las concentraciones plasmáticas de interleucinas 1 β y 6 y la migración de monocitos al tejido renal. Su efecto antifibrótico se ha visto con la reducción de las concentraciones de caspasa 3 y colágeno tipo 1 (Ali et al., 2018; Bugyei-Twum et al., 2016; Ghosh et al., 2015). Uno de los efectos más estudiados de la curcumina ha sido su capacidad antioxidante; de ello se ha observado que desde dosis de 60 mg/kg incrementa la actividad de las enzimas antioxidantes a través de la vía del factor 2 relacionado al factor nuclear eritroide 2 (Nrf2) y mejora la respiración mitocondrial, de esta manera se evita el daño celular ocasionado por los radicales libres promoviendo el buen funcionamiento del riñón (Ali et al., 2017; Correa et al., 2013; Tapia et al., 2012, 2016). Sin embargo, estos estudios se han centrado en observar los cambios en el riñón o el corazón y no se ha buscado hacer una evaluación integral que resulte en determinar la relación de ambos órganos con la formación de ateromas. Los estudios en pacientes con ERC han sido pocos, pero se ha visto que la curcumina con dosis de 1g al día disminuye en el plasma los mediadores proinflamatorios MCP-1, IFN- γ e interleucinas 4, 1 β y 6, y también disminuye la actividad procoagulante de las células mononucleares (Pivari et al., 2022; Shing et al., 2011). Estos hallazgos experimentales sobre los efectos de la curcumina en la ERC dan pie para considerar que este compuesto podría ser un excelente paliativo en el tratamiento de la enfermedad renal y posiblemente en el tratamiento de la dislipidemia derivada de la ERC.

1.4.3. Efectos de la curcumina en la dislipidemia de la ERC

Dentro de los efectos benéficos que posee la curcumina, el más importante es su poder antioxidante, que se ha relacionado con su capacidad para reducir los niveles de lípidos (Panahi et al., 2018; Zingg et al., 2013). El efecto de la curcumina en la dislipidemia ha sido estudiado principalmente en la obesidad y diabetes, demostrando su efecto correctivo. En modelos animales inducidos a través de dietas hipercalóricas, la curcumina disminuye las concentraciones de lípidos séricos y hepáticos de TG, CH, AGL y LDL (Panahi et al., 2018). También incrementa las concentraciones séricas de HDL y la actividad de varias lipasas que promueven la entrada de los lípidos en los tejidos (Panahi et al., 2018). Sin embargo, aún se desconoce si la curcumina tiene un efecto protector en los niveles de lípidos en la ERC, esto debido a que la fisiopatología de esta enfermedad puede ser completamente diferente a la de la obesidad o la diabetes.

En este contexto, en el modelo 5/6Nx, el tratamiento con 75 mg/kg de curcumina por 10 semanas, empezando desde una semana postcirugía, disminuye las concentraciones de LDL y CH (Cuadro 1)(Ghelani et al., 2019; Soetikno et al., 2013). Así mismo, en el modelo de ERC inducido por adenina (0.75%), el tratamiento con 50, 100 y 150 mg/kg de curcumina por 24 días administrado desde el principio del protocolo experimental, corrige el perfil de lípidos séricos. Incrementa las concentraciones de colesterol-HDL y disminuye las concentraciones de CH total, TG, colesterol-LDL, colesterol-VLDL (Ghelani et al., 2019). Además, se ha visto que disminuye las concentraciones de ácidos grasos no esterificados (NEFA en inglés) y los índices aterogénico y de riesgo coronario. En el hígado, incrementa las concentraciones de CH y disminuye las concentraciones de TG y NEFA (Cuadro 1) (Ghelani et al., 2019). Así mismo, se ha mencionado que dicho efecto de la curcumina puede ser a través de la vía de la proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (Keap1)/Nrf2 lo que a su vez incrementa la capacidad antioxidante y disminuye la lipoperoxidación, evitando así el daño tisular (Cuadro 1) (Ding et al., 2022; Jiménez-Osorio et al., 2016). Sin embargo, en estudios experimentales previos (Ghelani et al., 2019; Soetikno et al., 2013), la administración de curcumina empieza al mismo tiempo que la administración de adenina (Ghelani et al., 2019) o dos semanas antes de la cirugía para establecer la ERC, por lo tanto, ambos tratamientos se pueden considerar como protocolos preventivos, que evitan la progresión del daño renal agudo a crónico. De este modo, aun es desconocido si la curcumina puede ser utilizada como un tratamiento correctivo para la dislipidemia en la ERC. Pocos estudios clínicos han observado cierto efecto que posee la curcumina sobre los lípidos plasmático en pacientes con ERC concluyendo únicamente en la disminución de las concentraciones de CH total o la lipoperoxidación (Cuadro 1) (Futuhi et al., 2022; Jiménez-Osorio et al., 2016). Estos estudios se han enfocado en determinar únicamente los niveles de lípidos plasmáticos y hepáticos; nuevamente no se hace la evaluación integral con lo que podría estar sucediendo en el riñón, que es el principal órgano dañado. Por lo tanto, aún son necesarios más estudios para elucidar el mecanismo molecular a través del cual se genera dislipidemia a raíz de la ERC y la participación de la curcumina para corregir el problema en esta enfermedad, particularmente en el metabolismo lipídico del riñón y del hígado.

Cuadro 1. Efectos de la curcumina sobre la dislipidemia de la ERC.

Modelo	Compuesto	Dosis	Efecto	Referencia
Ratas Sprague-Dawly con 5/6Nx	Curcumina	75 mg/kg Por 8 semanas	En plasma disminuye las concentraciones de LDL, CH total y TG totales	(Soetikno et al., 2013)
Ratas Sprague-Dawly con daño renal inducido por 0.25% de adenina	Curcumina	100 mg/kg Por 4 semanas	En plasma incrementa el colesterol HDL y disminuye el CH total, TG, colesterol LDL, VLDL y NEFA. En el hígado aumenta el CH y disminuye los TG y NEFA.	(Ghelani et al., 2019)
Estudio clínico en pacientes con ERC y proteinuria no diabética	Curcumina	320 mg/día Por 8 semanas	Disminuye la lipoperoxidación y mejora la capacidad antioxidante	(Jiménez-Osorio et al., 2016)
Ratones C57BL/6J con daño renal inducido por dieta alta en grasas	Bisdimetoxi-curcumina	20 y 40 mg/kg Por 8 semanas	Disminuye, CH total, TG totales y el colesterol de HDL. Disminuye la acumulación de lípidos a través de Keap1/Nrf2.	(Ding et al., 2022)
Meta-análisis	Curcuminoi-des	NA	Reduce de CH total en palsma.	(Futuhi et al., 2022)

LDL: Lipoproteínas de baja densidad, CH: colesterol, TG: triglicéridos, HDL: lipoproteínas de alta densidad, VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad, NEFA: ácidos grasos no esterificados, Keap: proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch y Nrf2: factor 2 relacionado al factor nuclear eritroide 2. NA: No aplica

2. JUSTIFICACIÓN

Se ha demostrado que la curcumina ejerce un efecto benéfico en el tratamiento de la ERC y en la dislipidemia derivada de la obesidad y diabetes. Sin embargo, es escasa la información sobre el mecanismo fisiopatológico de la dislipidemia en la ERC y el potencial efecto terapéutico de la curcumina. Por lo tanto, es importante investigar si la curcumina tiene una diana terapéutica relacionada con el metabolismo de lípidos en el modelo de Nx5/6.

3. HIPÓTESIS

La dislipidemia en la ERC se deriva del desbalance en el metabolismo de lípidos en el riñón y la curcumina corregirá la dislipidemia a través del incremento en la oxidación de lípidos y mejorará la función mitocondrial en el riñón y el hígado del modelo de 5/6Nx.

4. OBJETIVO GENERAL

Determinar el mecanismo fisiopatológico de la dislipidemia de la ERC evaluando el potencial efecto terapéutico de la curcumina sobre el metabolismo de lípidos del hígado y riñón del modelo Nx5/6.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En un modelo de Nx5/6 con un período de evolución de 8 semanas se decidió:

- A. Corroborar el funcionamiento del modelo con marcadores de daño renal y el efecto positivo de la curcumina sobre el mismo modelo.
- B. Evaluar las concentraciones y tipos de lípidos y ácidos grasos alterados en plasma.
- C. Cuantificar los lípidos y ácidos grasos acumulados en hígado y riñón.
- D. Observar la integridad del tejido renal y hepático, así como, la acumulación de lípidos en cortes histológicos.
- E. Determinar las vías del metabolismo de los lípidos alterados en riñón e hígado.
- F. Evaluar la función mitocondrial (potencial de membrana y β -oxidación) del hígado y del riñón.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Protocolo experimental

Se utilizaron 40 ratas macho de la cepa Wistar con un peso entre 230 y 250 g. Los animales se obtuvieron del Bioterio del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” de la Ciudad de México. La aprobación del protocolo experimental fue dada por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) bajo el número de registro INC/CICUAL/013/2022.

Para establecer el modelo experimental, de manera aleatoria, los 40 animales fueron divididos primero en 2 grupos: 16 animales para el grupo Sham y 24 animales para el grupo 5/6Nx. Los animales del grupo Sham fueron sometidos a una cirugía de tipo exploratorio en donde se manipularon los órganos sin ocasionarles daño alguno. Por otro lado, a los animales del grupo 5/6Nx se les extirpó el riñón derecho y al riñón izquierdo se le obliteraron 2/3 partes de las arterias renales; todo esto con la finalidad de dejar 1/6 parte de la masa renal funcional. Para ambos protocolos de cirugía, los animales fueron anestesiados con un paso continuo de isoflurano, la dosis utilizada para inducir la anestesia fue de 5% y la de mantenimiento de 2.5% (Correa et al., 2013; Tapia et al., 2012, 2013). Al término de la cirugía, los animales fueron colocados en jaulas limpias con aserrín, agua y comida *ad libitum* por 4 semanas. Al término de las 4 semanas post cirugía, los animales se dividieron nuevamente en 2 grupos: 8 animales para el grupo Sham y 8 animales para el grupo Sham con curcumina (Cat: C1386, Lot: MKBR0090V, Sigma) 79% pura extraída de la planta *Curcuma longa* (ShamC) a una dosis de 120 mg/kg; así mismo, 12 animales para el grupo 5/6Nx y 12 animales para el grupo 5/6Nx con curcumina (5/6NxC). La complementación de la curcumina se realizaba en suspensión con carboximetil celulosa (CMC) al 0.05% por vía intragástrica todos los días, una vez al día durante 4 semanas. A los animales que no consumían curcumina se les realizó el mismo manejo únicamente con CMC.

Al finalizar el experimento, los animales fueron sacrificados utilizando pentobarbital a dosis de 120 mg/kg y por exanguinación de la aorta abdominal con una jeringa heparinizada. Los tejidos recolocados para realizar el estudio fueron los siguientes: sangre (plasma), riñón remanente e hígado (Fig. 1).

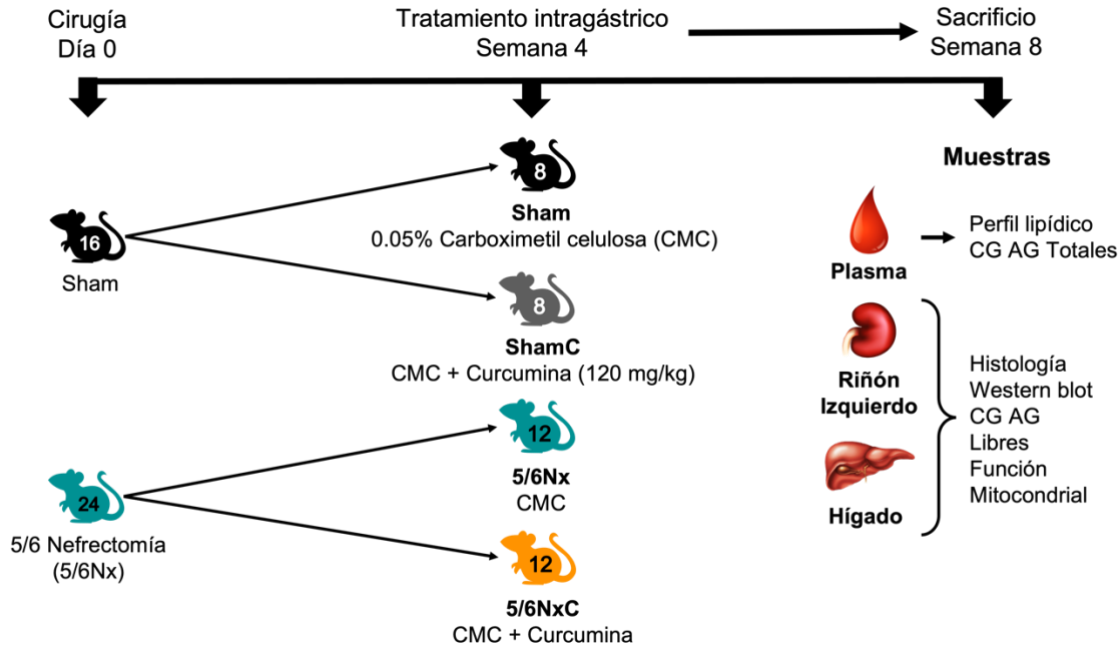


Figura 1. Protocolo experimental. Cromatografía de gases (CG), Ácidos grasos (AG), Carboximetil celulosa (CMC), Controles (Sham) y 5/6 nefrectomía (5/6Nx).

6.2. Parámetros generales

Se midió el consumo de agua y alimento, así como, el peso de los animales durante la última semana del experimento. El porcentaje supervivencia se midió considerando la cantidad de animales por grupo que iniciaron el tratamiento y la cantidad de animales que sobrevivieron hasta el día del sacrificio.

6.3. Presión sistólica y proteinuria

La presión sistólica se midió a través de un esfigmomanómetro de la marca AD instruments (Cornellá, España). Los animales se calentaban por 10 min a 37 °C para permitir la vasodilatación de la arteria caudal; posteriormente se introdujeron en la manga de contención y se les colocó el sensor (1 cm) en la base de la cola. El registro de las presiones se realizó en el programa Lab Chart versión 8. En el caso de la proteinuria se colocaron a los animales en jaulas metabólicas para recolectar la orina de 12 h, se midió el volumen urinario y se cuantificó la cantidad de proteína mediante la técnica de Bradford. Los datos se expresaron como mg de proteína por ml de orina.

6.4. Perfil de lípidos en plasma

Las concentraciones totales de CH, LDLc y HDLc se analizaron por medio del analizador Cobas C111 (Roche Diagnostic; Indianapolis, EUA). Las concentraciones de triglicéridos se determinaron por medio de un estuche comercial (Spinreact). Las concentraciones de VLDLc fueron estimadas utilizando la fórmula de Friedewald ($VLDLc = \text{triglicéridos}/5$) y las de LDLc se obtuvieron a través de la fórmula: $LDLc = CH - (VLDLc + HDLc)$ (Friedewald et al., 1972).

6.5. Cromatografía de gases

La extracción de los ácidos grasos se realizó a través del método de Folch (FOLCH et al., 1957); se utilizaron 100 μL de plasma o de tejido homogenado y 50 μL de una concentración conocida de ácido heptadecanoico (C17:0), como estándar interno. Primero, las muestras fueron extraídas con una mezcla (2:1) de cloroformo y metanol y se centrifugaron por dos minutos dos veces. Al final de cada centrifugación, se recolectó la fase orgánica para posteriormente deshidratarla con sulfato de sodio y metanol, filtrarla y por último evaporarla a 36°C con un paso continuo de nitrógeno comprimido. Inmediatamente, se realizó la derivatización; para las muestras de plasma se realizó con metanol, H_2SO_4 al 2% y tolueno a 90°C por 2 horas para permitir la extracción de los ácidos grasos totales. En el caso del tejido la derivatización se realizó con metanol, H_2SO_4 al 2% y 2,2-metoxipropano a 23°C por 15 min, con la finalidad de extraer sólo los ácidos grasos libres. Por último, los metil esterres resultantes de la derivatización, fueron extraídos por segunda vez con una mezcla (2:1) de hexano y cloruro de sodio al 5% dos veces y se recolectó la fase superior y se evaporó con nitrógeno comprimido. El residuo seco se disolvió en 50 μL de hexano y se utilizó 1 μL para su análisis en un cromatógrafo de gases (Shimadzu, Kyoto, Japón), con detección de flama en una columna capilar. Todos los solventes y químicos utilizados fueron de grado analítico de la compañía J. T. Baker (Avantor Performance Materials, Central Valley, PA, Estados Unidos). Los datos fueron ajustados a la concentración molar y en el caso de las muestras de tejido, normalizados con la proteína total (Morales-Martínez et al., 2021).

6.6. Histología

Se obtuvieron cortes delgados del riñón y del hígado que se fijaron inmediatamente en amortiguador de formalina (pH 7.4), se deshidrataron y embebieron en parafina. Los cortes de riñón en hígado fueron teñidos con diferentes tinciones: hematoxilina y eosina para determinar el daño histológico así como tinción tricrómica de Masson para determinar fibrosis. Para determinar el porcentaje de fibrosis en los cortes de riñón se utilizó morfometría automatizada, las áreas teñidas de azul

correspondían a la fibrosis intersticial en la corteza. Se fijaron fragmentos de riñón e hígado en el compuesto de temperatura de corte óptima (OCT en inglés) y se congelaron. Los cortes se realizaron por medio de un criostato y se tiñeron con rojo oleoso para observar los depósitos de lípidos.

6.7. Determinación de patrones de expresión de proteínas por Western blot

Para determinar los patrones de expresión de diferentes proteínas, 100 mg de tejido (riñón e hígado) fueron homogenizados en amortiguador para ensayos de radioinmuno precipitación (RIPA) con inhibidores de proteasas. Posteriormente, se cargaron 30 µg de proteína en un gel de SDS-Poliacrilamida al 10% y la electroforesis se realizó durante 2 h (Mini Protean, Bio-Rad, Hércules, CA, Estados Unidos). Inmediatamente las proteínas fueron transferidas a membranas de nitrocelulosa a 100 volts por 35 min usando una cámara de transferencia húmeda (Bio-Rad). Las membranas se tiñeron con rojo de Ponceau para confirmar la transferencia de proteínas e inmediatamente se bloquearon con leche libre de ácidos grasos en amortiguador Tris/Tween 20 por 1 h. Los anticuerpos primarios fueron incubados toda la noche a 4°C con las siguientes concentraciones para cada anticuerpo: Kim-1 (1:2000), PPAR γ (1:5000), DGAT (1:5000), CD36 (1:10,000), ACC (1:3000), FAS (1:4000), PPAR α (1:5000), PGC1 α (1:3000), ATP5a (1:20,000), CPT1 (1:7500), SREBP1 (1:5000), 4-HNE (1:5000), VDAC (1:5000), β -actina (1:10,000), TGF β (1:5000). Los anticuerpos secundarios (IgG anti-conejo e IgG anti-ratón) fueron incubados durante 2 horas a temperatura ambiente y la quimioluminiscencia fue determinada con un kit comercial (kit de detección Amersham ECL western blotting, Buckinghamshire, Reino Unido).

6.8. Aislamiento mitocondrial

Las mitocondrias renales y hepáticas fueron aisladas por centrifugación diferencial usando un protocolo previamente descrito. Primero, el tejido renal fue enfriado por inmersión en amortiguador de aislamiento A [D-manitol 225 mM, sacarosa 75 mM, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 1 mM, ácido 4-(2-hidroxietil) piperazina-1-iletanesulfónico (HEPES) 5 mM, albúmina sérica de bovino libre de ácidos grasos (BSA) al 0.1%, pH 7.4] a 4°C y cortado en pequeños trozos. El tejido fue homogenizado en un Potter-Elvehjem con un pistilo TeflonVR en el mismo amortiguador y posteriormente centrifugado dos veces. El precipitado final fue resuspendido en 200 µL de amortiguador de aislamiento sin BSA y la proteína total fue determinada por el método de Lowry (Aparicio-Trejo, Rojas-Morales, et al., 2020).

6.9. Consumo de oxígeno por la β -oxidación mitocondrial y potencial de membrana (DYm)

El consumo de oxígeno por parte de la mitocondria fue medido utilizando un respirómetro de alta resolución (Oxygraph O2k, OROBOROS, Innsbruck, Austria) a 37°C. La fracción aislada fue ingresada a una cámara de 2 mL con amortiguador de respiración MiR05 [de ácido etilenglicol-bis(β -aminoetil)-N,N,N',N'-tetra acético (EGTA) 0.5 mM, MgCl₂ 3 mM, K-lactobionato 60 mM, taurina 20 mM, KH₂PO₄ 10 mM, HEPES 20 mM, sacarosa 110 mM y BSA libre de ácidos grasos 1 g/L, pH = 7.4] (Aparicio-Trejo, Avila-Rojas, et al., 2020). La cadena transportadora de electrones se inició con los sustratos asociados a la β -oxidación (L-carnitina 2 mM, palmitoil-L-carnitina 2 μ M y malato 2 mM) y el estado 3 (S3) se estimuló mediante la adición de adenosina difosfato (ADP) 2.5 mM, mientras que el estado 4 (S4o) fue inducido por oligomicina 2.5 M. Todos los parámetros fueron corregidos por los valores de la respiración residual (ROX) con la adición de rotenona 0.5 M y antimicina 2.5 M; y normalizados por el contenido de proteína. El control respiratorio (RC) es el cociente S3/S4o y la respiración relacionada con OXPHOS (P) fue obtenida de la sustracción de los valores S3-S4o (Aparicio-Trejo, Avila-Rojas, et al., 2020). Los cambios en el potencial de membrana mitocondrial (DYm) fueron determinados en un fluorómetro O2K (OROBOROS, Innsbruck, Austria) utilizando O-safranina 5 μ M como marcador (Aparicio-Trejo et al., 2019). Para estimular la β -oxidación se utilizaron L-carnitina 2 mM, palmitoil-L-carnitina 2 μ M y de malato 2 mM, DYm en S3 se obtuvo por la adición de ADP 2.5 mM y en el S4o se añadió de oligomicina 2.5 μ M, carbonil cianida 3-clorofenilhidrazona (CCCP) 5 μ M para disipar el DYm por completo y corregir las interacciones no específicas. Los resultados fueron expresados como los cambios en la concentración medible de O-safranina (Δ YM de saf) en S3 o en S4o considerando el desacoplamiento por CCCP.

6.10. Estadística

Los datos fueron reportados como promedio \pm desviación estándar (DE). Los datos fueron analizados por análisis de varianza de una sola vía (ANOVA) y para las comparaciones múltiples se utilizaron las pruebas de Tukey para $n > 3$ y la diferencia menos significativa (LSD en inglés) de Fisher para $n = 3$. Las diferencias significativas se consideraron a partir de una $p < 0.05$ y se identificaron como \$vs Sham, &vs ShamC y #vs 5/6Nx. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico Graph Pad Prism version 8.2.1.

7. RESULTADOS

7.1. Parámetros generales

El consumo de agua en los animales de los grupos con nefrectomía fue más elevado que en los grupos Sham y no hubo diferencia significativa con el tratamiento de curcumina (Tabla 1). Por otro lado, el consumo de alimento en el grupo 5/6NxC aumentó comparado con el grupo 5/6Nx, los cuales consumieron menos alimento que los grupos Sham y ShamC (Tabla 1). El peso de los animales con nefrectomía fue menor que en los animales Sham. Sin embargo, el peso del grupo 5/6NxC fue más alto que el grupo 5/6Nx (Tabla 1). Todos los animales con tratamiento de curcumina vivieron hasta el día del sacrificio, comparado con los animales del grupo 5/6Nx donde sobrevivieron poco más de la mitad (66.6%) y los del grupo Sham donde uno de los animales murió por enfermedad pulmonar.

Tabla 1. Parámetros generales.

Parámetro	Grupos			
	Sham	ShamC	5/6Nx	5/6NxC
Consumo de agua (mL/día)	38.42±11.67	62.50±5.93	68.50±7.50 ^{\$}	72.17±4.80 ^{\$&}
Consumo de comida (g/día)	25.92±2.11	26.50±1.60	23.17±1.80 ^{\$&}	25.25±1.96 [#]
Peso corporal Inicial (g)	242±5	234±4	241±5	230±3
Peso corporal Final (g)	367.30±35.55	397.40±21.00	316.00±24.49 ^{\$&}	360.40±30.43 ^{\$&#}
Supervivencia	87.5%	100%	66.6%	100%

ANOVA, post hoc Tukey, Promedio±DE, p<0.05, n=7-12. ^{\$}p<0.05 vs Sham, [&]p<0.05 vs ShamC, [#]p<0.05 vs 5/6Nx. Sham, Sham+curcumina (ShamC), nefrectomía 5/6 (5/6Nx) y 5/6Nx+curcumina (5/6NxC).

7.2. Marcadores de daño renal y hepático.

Para confirmar el daño renal en el modelo y su mejoramiento con el tratamiento de curcumina, se evaluó la función renal a través de las concentraciones de creatinina plasmática. Se observó que los grupos 5/6Nx y 5/6NxC presentaron niveles superiores a los grupos Sham y ShamC. Sin embargo, el tratamiento con curcumina (5/6NxC) redujo los niveles de creatinina comparado con el grupo 5/6Nx (Fig. 2A). Además, se determinaron los valores de Kim-1 (Fig. 2B y 2G), el cual es un marcador de daño de los túbulos proximales. Los niveles de Kim-1 aumentaron en el grupo 5/6Nx y disminuyeron con el tratamiento de curcumina (Fig. 2B y 2G). El TGFβ es un marcador de fibrosis característico en la ERC. La abundancia de esta proteína en el riñón fue mayor en el grupo 5/6Nx comparado con cualquier otro grupo y disminuyó en el grupo 5/6NxC (Fig. 2C y 2G). Durante la ERC se presenta otros signos característicos como son la hipertensión y la proteinuria que también se relacionan con la

función renal. En el caso de la presión sistólica, los animales con nefrectomía presentaron hipertensión ($p < 0.0001$) (5/6Nx: 167.7 ± 4.84 mmHg y 5/6NxC: 167.1 ± 17.03 mmHg) comparado con los grupos Sham (Sham: 121.7 ± 11.51 mmHg y ShamC: 124.4 ± 4.86 mmHg) y no se observó efecto del tratamiento. Así mismo, los animales con mayor proteinuria ($p < 0.0001$) fueron los grupos 5/6Nx (165.4 ± 7.616 mg/24h) y 5/6NxC (162.8 ± 6.736 mg/24h) comparados con el grupo Sham (19.74 ± 2.64 mg/24h) y el grupo ShamC (20.29 ± 2.46 mg/24h) y de igual manera no hubo efecto del tratamiento. Por otro lado, para determinar el daño hepático causado por la 5/6Nx, se midieron las enzimas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). Las concentraciones de ALT no presentaron cambios significativos en ningún grupo (Fig. 2D). Mientras tanto, las concentraciones de AST incrementaron en el grupo 5/6Nx y el tratamiento con curcumina las disminuyeron (grupo 5/6NxC) (Fig. 2E). Además, la abundancia de TGF β hepático aumentó en el grupo 5/6Nx comparado con los otros grupos y disminuyó en el grupo 5/6NxC (Fig. 2F y 2G).

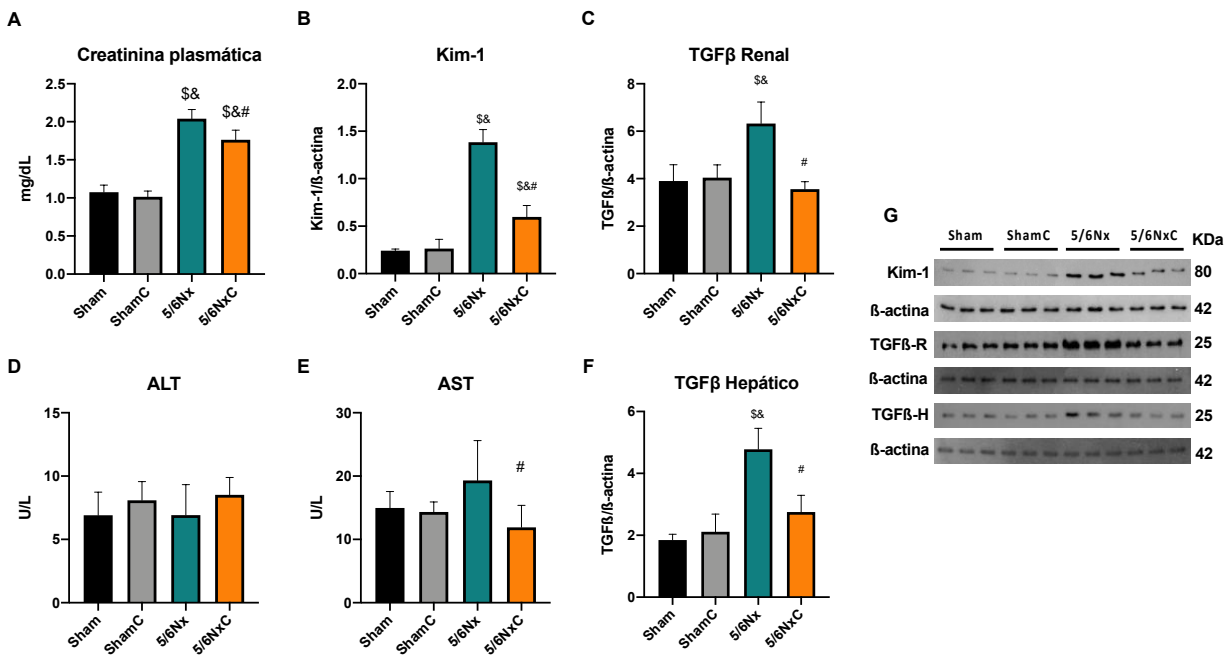


Figura 2. Marcadores de daño renal y hepático en los cuatro grupos estudiados: Sham, Sham+curcumina (ShamC), nefrectomía 5/6 (5/6Nx) y 5/6Nx+curcumina (5/6NxC). A) Creatinina plasmática (n=11), B) Molécula de daño renal 1 (Kim-1 en inglés, n=3), C) Factor de crecimiento transformante beta (TGF β en inglés, n=3) renal, D) Alanina aminotransferasa (ALT, n=11) plasmática, E) Aspartato aminotransferasa (AST, n=11) plasmática, F) TGF β hepático (n=3) y G) imágenes representativas del western blot. Se utilizó β -actina como control de carga. U/L = units/liter. Análisis de varianza de una sola vía (ANOVA), post hoc Tukey o LSD de Fisher (n=3), Promedio \pm DE. \$ $p < 0.05$ vs Sham, & $p < 0.05$ vs ShamC, # $p < 0.05$ vs 5/6Nx. TGF β renal (TGF β -R) y TGF β hepático (TGF β -H).

7.3. Evidencias histológicas en riñón e hígado

El estudio histológico renal del grupo 5/6Nx reveló fibrosis intersticial con infiltrado inflamatorio crónico; las arteriolas intersticiales presentan una capa muscular media hialina y gruesa. Varios glomérulos presentan retracción de capilares con fibrosis que en algunos glomérulos forman nódulos cerca o en el polo vascular (Fig. 3B), tal daño es más evidente con la tinción tricrómica de Masson (Fig. 3C). Numerosos túbulos proximales presentan epitelio necrótico o marcada atrofia con lúmenes agrandados, los cuales se observan ocupados por cilindros hialinos en algunos de ellos. Las membranas basales se observan engrosadas con apariencia hialina. La tinción de rojo oleoso en el grupo 5/6Nx presenta varias vacuolas lipídicas pequeñas en el citoplasma del epitelio tubular y algunos túbulos proximales presentan grandes gotas lipídicas ocupando el lumen tubular (Fig. 3D). El hígado de este grupo en general presenta una histología normal, sólo se observan áreas con infiltrado inflamatorio crónico y la tinción de rojo oleoso muestra algunos hepatocitos con pequeñas vacuolas lipídicas en el citoplasma (Fig. 3J y 3K). Los riñones del grupo tratado con curcumina (5/6Nx_C) presentan una marcada disminución de las alteraciones histológicas antes mencionadas. Varios túbulos proximales presentan cambios regenerativos en el epitelio y escasos glomérulos con fibrosis, la morfometría automatizada revela que la fibrosis intersticial disminuye (Fig. 3I). La tinción de rojo oleoso, evidencia pequeñas y escasas vacuolas lipídicas en algunas células del epitelio tubular sin gotas lipídicas en el lumen tubular (Fig. 3F y 3H). En la histología del hígado no se observa inflamación portal y en algunas áreas del parénquima los núcleos se observan hipercrómicos y hepatocitos binucleados, los cuales son indicativos de regeneración hepática (grupo 5/6Nx_C, Fig. 3L) y no hay vacuolas citoplásmicas. El grupo Sham y el grupo Sham_C no presentan cambios histológicos en el riñón (Fig. 3A y 3E, respectivamente) o en el hígado.

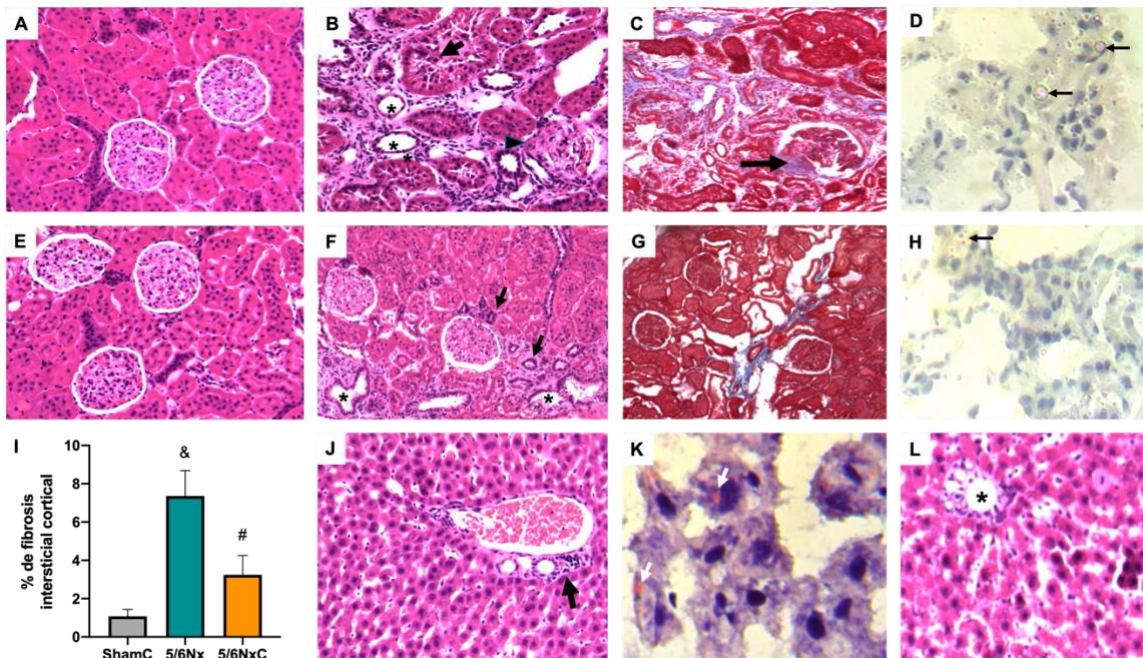


Figura 3. Micrografías representativas de los cuatro grupos experimentales: Sham, Sham+curcumina (ShamC), nefrectomía 5/6 (5/6Nx) y 5/6Nx+curcumina (5/6Nx+C). A) Representación histológica de un riñón normal (Sham). B) En comparación, el riñón del grupo 5/6Nx muestra fibrosis intersticial con infiltrado inflamatorio crónico, túbulos atróficos (asteriscos) o epitelio necrótico (flechas), glomérulos con capilares retraídos y el polo vascular con fibrosis (cabeza de flecha). C) La tinción tricrómica de Masson evidencia la fibrosis tiñendo las fibras de colágeno en color azul (riñón 5/6Nx), particularmente en el intersticio y en el polo vascular de algunos glomérulos (flecha). D) La tinción de rojo oleoso (riñón 5/6Nx) muestra numerosas vacuolas lipídicas en las células tubulares y algunos túbulos presentan grandes gotas lipídicas en el lumen (flechas). E) Representación histológica de un riñón del grupo ShamC, no presenta alteraciones histológicas. F) El tratamiento con curcumina (grupo 5/6Nx+C) disminuye la fibrosis renal y preserva la integridad de los túbulos corticales, solo algunos túbulos presentan epitelio necrótico (asterisco) y otros son pequeños y recubiertos por células cubicas con núcleos hiper cromático que corresponden a células en regeneración (flechas). Los glomérulos no muestran fibrosis o retracción de los capilares. G) La tinción de Masson muestra la disminución de la fibrosis intersticial y ningún glomérulo afectado en el grupo 5/6Nx+C. H) La tinción de rojo oleoso muestra algunas células epiteliales con vacuolas lipídicas ocasionales en el citoplasma (flecha). I) El análisis morfométrico automatizado evidencia la disminución significativa de la fibrosis intersticial entre los grupos 5/6Nx y 5/6Nx+C. ANOVA, post hoc LSD Fisher, Promedio±DE, $p < 0.05$, $n = 3$. * $p < 0.05$ vs ShamC, # $p < 0.05$ vs 5/6Nx. J) Representación histológica del hígado de una rata con 5/6Nx, donde se observa infiltrado inflamatorio crónico (flecha). K) la tinción de rojo oleoso muestra algunos hepatocitos con escasas vacuolas lipídicas en el citoplasma (flechas blancas). L) Representación de las áreas portales (asterisco) en el hígado del grupo 5/6Nx+C sin inflamación y algunos hepatocitos muestran cambios regenerativos como incremento en el tamaño del núcleo y de la célula, hiper cromía y binucleación.

7.4. Perfil lipídico en plasma

Se realizó el perfil lipídico de todos los grupos (Tabla 2). Se observó que las concentraciones de TG incrementaron en el grupo 5/6Nx; este efecto fue disminuido con el tratamiento de curcumina (grupo 5/6NxC). En el caso del colesterol total, HDLc y LDLc, las concentraciones se incrementaron en los grupos con nefrectomía comparado con los grupos control y no se observó efecto del tratamiento. Las concentraciones de VLDLc no presentaron cambios significativos en ningún grupo. En contraste, las concentraciones de VLDLt aumentaron en el grupo 5/6Nx comparado con el grupo ShamC y disminuyó en el grupo 5/6NxC comparado con el grupo 5/6Nx.

Tabla 2. Perfil lipídico en plasma

Parámetro	Grupos			
	Sham	ShamC	5/6Nx	5/6NxC
Triglicéridos (mg/dL)	66.44±21.32	56.75±9.824	84.63±20.66 ^{&}	63.62±9.43 [#]
Colesterol (mg/dL)	43.77±4.574	42.43±6.867	87.28±14.99 ^{&}	79.54±13.19 ^{&}
HDLc (mg/dL)	30.48±4.523	29.09±3.555	61.2±9.517 ^{&}	59.62±10.55 ^{&}
LDLc (mg/dL)	11.16±2.363	11.44±3.863	23.65±5.918 ^{&}	22.58±6.578 ^{&}
VLDLc (mg/dL)	2.122±1.91	2.334±1.98	4.267±3.805	5.263±7.382
VLDLt (mg/dL)	11.36±5.377	11.35±1.963	16.92±4.133 ^{&}	12.72±3.886 [#]

ANOVA, post hoc Tukey, Promedio±DE, p<0.05, n=7-12. ^{\$}p<0.05 vs Sham, [&]p<0.05 vs ShamC, [#]p<0.05 vs 5/6Nx. Sham, Sham+curcumina (ShamC), nefrectomía 5/6 (5/6Nx) y 5/6Nx+curcumina (5/6NxC), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDLc), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDLc), colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc) y triglicéridos de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLt).

7.4.1. Perfil del total de ácidos grasos en plasma

Las concentraciones individuales de los ácidos grasos plasmáticos fueron medidas mediante cromatografía de gases (Tabla 3) para averiguar si alguno de ellos cambiaba debido a la nefrectomía. Adicionalmente, los ácidos grasos, totales, saturados, insaturados y poliinsaturados fueron calculados (Tabla 3). Todos los ácidos grasos incrementaron en el grupo 5/6Nx comparado con los grupos Sham. Los ácidos grasos que aumentaron en el grupo 5/6Nx comparado con el grupo Sham, fueron: C16, C16, C16:1n-7, C18, C18:1n-9, C18:2n-6, y C20; y en el grupo 5/6NxC fueron: C16, C16:1n-7, C18, C18:2n-6, y C20. En el caso de las concentraciones de C12, disminuyeron en el grupo 5/6NxC comparado con el grupo ShamC. El tratamiento con curcumina tuvo influencia en las concentraciones de C16:1n-7, las cuales disminuyeron en el grupo 5/6NxC comparado con el grupo 5/6Nx. Por otro lado, los ácidos grasos saturados incrementaron en los grupos con nefrectomía y el tratamiento con curcumina disminuyó las concentraciones de los ácidos grasos insaturados en el grupo 5/6NxC comparado con el grupo 5/6Nx (Tabla 3).

Tabla 3. Perfil del total de ácidos grasos en plasma

Ácidos grasos (mol/L)	Grupos			
	Sham	ShamC	5/6Nx	5/6NxC
Ácido láurico (C12)	0.005±0.009	0.006±0.002	0.004±0.001	0.003±0.001 ^{&}
Ácido mirístico (C14)	0.004±0.002	0.004±0.002	0.006±0.003	0.004±0.001
Ácido palmítico (C16)	0.119±0.039	0.113±0.011	0.193±0.046 ^{&}	0.169±0.023 ^{\$&}
Ácido palmitoleico (C16:1n-7)	0.002±0.001	0.004±0.002	0.012±0.002 ^{\$&}	0.006±0.002 ^{\$#}
Ácido esteárico (C18)	0.057±0.014	0.052±0.006	0.093±0.019 ^{\$&}	0.088±0.018 ^{\$&}
Ácido oleico (C18:1n-9)	0.054±0.028	0.050±0.010	0.091±0.036 ^{&}	0.076±0.019
Ácido linoleico (C18:2n-6)	0.083±0.034	0.079±0.015	0.160±0.037 ^{\$&}	0.125±0.022 ^{&}
Ácido α-linolénico (C18:3n-3)	0.002±0.001	0.002±0.001	0.004±0.002	0.002±0.001
Ácido γ-linolénico (C18:3n-6)	0.001±0.0004	0.002±0.0003	0.002±0.001	0.002±0.0003
Ácido dihomo-gamma-linolénico (C20:3n-6)	0.001±0.0007	0.002±0.0009	0.002±0.0009	0.002±0.0002
Ácido araquidónico(C20)	0.068±0.012	0.049±0.008	0.133±0.029 ^{\$&}	0.099±0.029 ^{&}
Ácidos grasos saturados	0.210±0.058	0.180±0.022	0.299±0.068 ^{\$&}	0.255±0.039 ^{&}
Ácidos grasos insaturados	0.063±0.029	0.051±0.013	0.115±0.031 ^{\$&}	0.075±0.011 [#]
Ácidos grasos poliinsaturados	0.093±0.038	0.087±0.013	0.169±0.040 ^{\$&}	0.129±0.023
Total	0.419±0.151	0.378±0.056	0.680±0.182^{\$&}	0.552±0.082

ANOVA, post hoc Tukey, Promedio±DE, p<0.05, n=6-8. ^{\$}p<0.05 vs Sham, [&]p<0.05 vs ShamC, [#]p<0.05 vs 5/6Nx. Sham, Sham+curcumina (ShamC), nefrectomía 5/6 (5/6Nx) y 5/6Nx+curcumina (5/6NxC).

7.5. Metabolismo lipídico en el riñón

7.5.1. Perfil de ácidos grasos libres en riñón

Para determinar si las concentraciones de los ácidos grasos libres en el tejido renal cambiaron, se midieron las concentraciones individuales de cada uno (Tabla 4). Adicionalmente, las concentraciones de los ácidos grasos totales, saturados, insaturados y poliinsaturados fueron calculadas (Tabla 4). La concentración total de ácidos grasos libres aumentó en el grupo 5/6Nx, particularmente la de los ácidos grasos saturados e insaturados, de estos últimos, específicamente C16:1n-7. Por otro lado, las concentraciones de C12 y C16:1n-7 aumentaron en el grupo 5/6NxC comparado con los grupos Sham (Tabla 4).

Tabla 4. Perfil de ácidos grasos libres en riñón

Ácidos Grasos (10 ⁻⁵ mol/μg proteína)	Grupos			
	Sham	ShamC	5/6Nx	5/6NxC
Ácido láurico (C12)	6.280±2.848	4.260±1.115	6.3±1.804	8.640±1.110 ^{&}
Ácido mirístico (C14)	4.467±1.343	3.717±0.933	4.767±2.196	3.767±1.381
Ácido palmítico (C16)	1.175±2.620	1.020±1.457	1.337±2.673	1.380±2.665
Ácido palmitoleico (C16:1n-7)*	0.567±0.252	0.560±0.568	1.525±0.395 ^{\$&}	1.667±0.321 ^{\$&}
Ácido esteárico (C18)	1.117±0.584	0.833±0.250	1.383±1.053	1.060±0.416
Ácido oleico (C18:1n-9)	9.917±2.356	8.317±1.459	9.4±2.428	9.5±2
Ácido linoleico (C18:2n-6)	3.7±2.067	3.033±0.753	3.5±0.743	2.767±0.432
Ácido α-linolénico (C18:3n-3)	3.2±0.754	2.75±0.554	3.033±0.829	2.617±0.542
Ácido γ-linolénico (C18:3n-6)	2.85±1.268	2.767±0.956	3.317±2.101	3.483±1.202
Ácido dihomo-gamma-linolénico (C20:3n-6)	0.717±0.248	0.6±0.276	0.967±0.635	1.333±0.650
Ácido araquidónico(C20)	2.8±1.121	2.733±1.021	2.633±2.294	2.467±0.859
Ácidos grasos saturados	24.80±4.817	20.33±3.077	30.20±3.701 ^{&}	26.20±1.789
Ácidos grasos insaturados	10.20±2.224	8.783±1.656	10.40±2.418	10.33±2.194
Ácidos grasos poliinsaturados	10.67±2.805	9.167±1.549	10.80±3.461	10.20±1.251
Total	46.18±4.650	40.33±4.473	53.60±6.791^{&}	47.34±2.871

ANOVA, post hoc Tukey o *LSD Fisher. Promedio±DE p<0.05, n=3-6. ^{\$}p<0.05 vs Sham, [&]p<0.05 vs ShamC. Sham, Sham+curcumina (ShamC), nefrectomía 5/6 (5/6Nx) y 5/6Nx+curcumina (5/6NxC).

7.5.2. Síntesis de lípidos, abundancia de proteínas renales

Para saber si la síntesis de ácidos grasos se encontraba alterada en el tejido renal y hepático, se midieron los niveles intracelulares de ACC y FAS, proteínas involucradas en la carboxilación de la acetil-CoA a malonil-CoA y en la síntesis de palmitato a partir de acetil-CoA y malonil-CoA respectivamente. La abundancia de ambas proteínas aumentó en el grupo 5/6Nx y disminuyeron con el tratamiento de curcumina (5/6NxC) (Fig. 4A, 4B y 4E). La concentración SREBP1 (Fig. 4D y 4E), el cual es un factor de transcripción que juega un papel importante en la inducción de la lipogénesis, aumentó en el grupo 5/6Nx; sin embargo, el tratamiento con curcumina no tuvo ningún efecto. Posteriormente, se determinaron los niveles del transportador membranal de lípidos CD36 (Fig. 4C y 4E) y se observaron incrementados en el modelo y el tratamiento con curcumina los redujo.

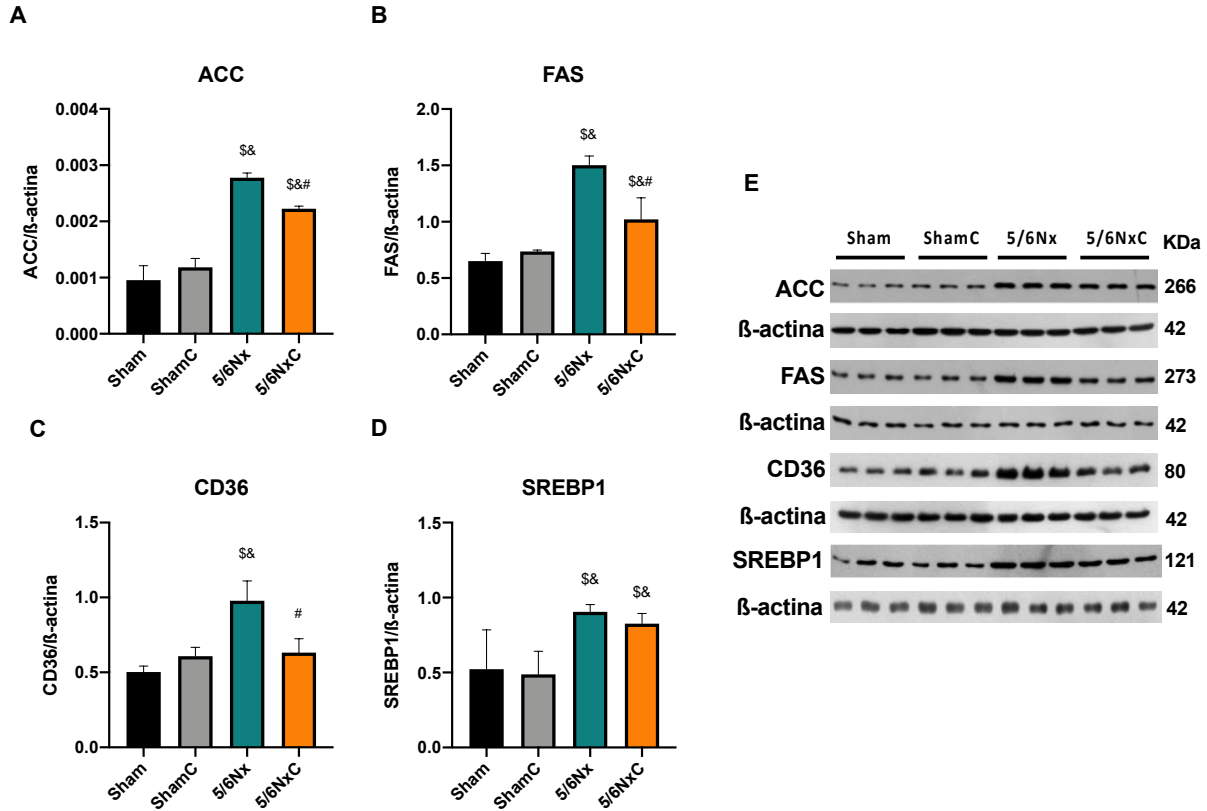


Figura 4. Síntesis de lípidos renal en los cuatro grupos estudiados: Sham, Sham+curcumina (ShamC), nefrectomía 5/6 (5/6Nx) y 5/6Nx+curcumina (5/6NxC). A) Acetil CoA carboxilasa (ACC), B) Sintasa de ácidos grasos (FAS en inglés), C) Grupo de diferenciación 36 receptor de ácidos grasos (CD36 en inglés), D) Proteína de unión al elemento receptor de esteroides 1 (SREBP1 en inglés) y E) Imágenes representativas del western blot. Se utilizó β -actina como control de carga. Análisis de varianza de una sola vía (ANOVA), post hoc diferencia menos significativa (LSD en inglés) de Fisher, Promedio \pm DE, n=3, \$p<0.05 vs Sham, &p<0.05 vs ShamC, #p<0.05 vs 5/6Nx.

7.5.3. β -oxidación y potencial de membrana mitocondrial en el riñón

El metabolismo de ácidos grasos involucra un balance entre su síntesis y su degradación. Adicionalmente, el ATP producido en los túbulos proximales depende de la β -oxidación de ácidos grasos. Por lo tanto, se evaluaron los parámetros de la respiración mitocondrial relacionados con la β -oxidación. Se observó que la respiración mitocondrial disminuyó en el grupo 5/6Nx y la curcumina lo restablece en el estado 4 (asociado con el leak) (Fig. 5A). Además, La curcumina previno la despolarización de la membrana mitocondrial inducida por la nefrectomía en el estado 3 (asociado con la síntesis de ATP) y en el estado 4 inducido por oligomicina (Fig. 5B), sugiriendo que la curcumina restaura parcialmente la despolarización mitocondrial y la capacidad de la fosforilación oxidativa asociada con la β -oxidación de ácidos grasos.

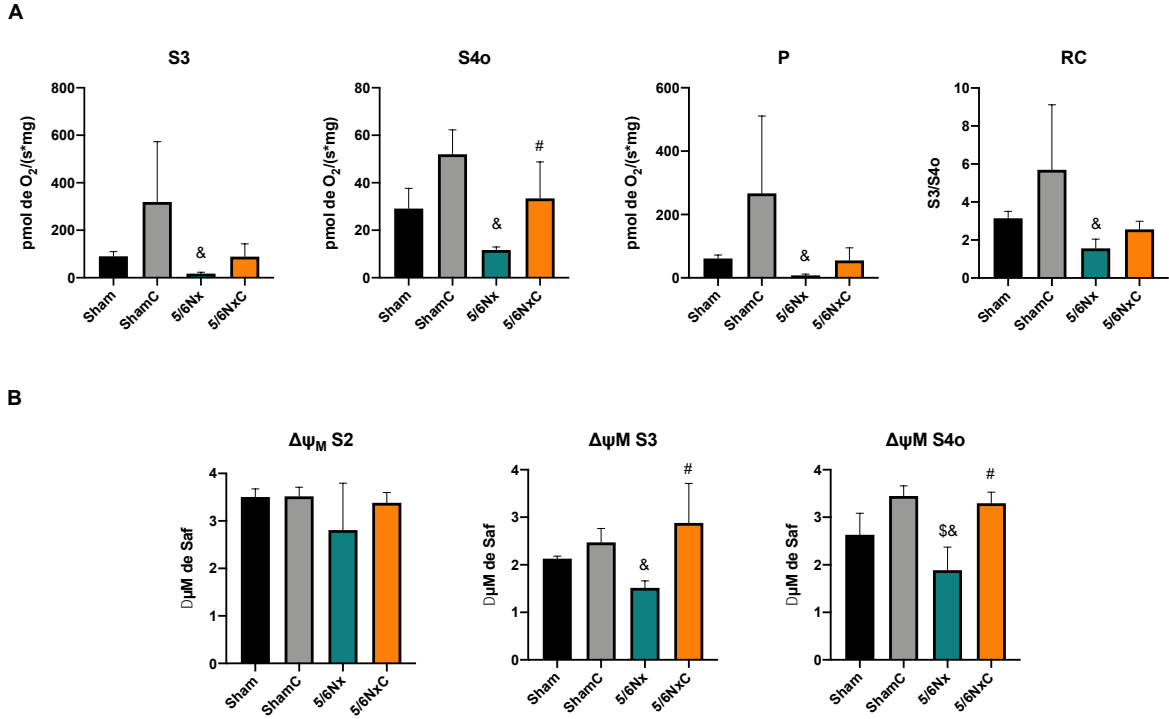


Figura 5. β-Oxidación mitocondrial renal en los cuatro grupos estudiados: Sham, Sham+curcumina (ShamC), nefrectomía 5/6 (5/6Nx) y 5/6Nx+curcumina (5/6NxC). A) Respiración y B) Potencial de membrana. S3=Estado 3, S4o=Estado 4 inducido por oligomicina, P=Fosforilación oxidativa asociada a la respiración, RC=Control respiratorio, Δψm=Cambios en el potencial de membrana mitocondrial, Safranina (Saf). Análisis de varianza de una sola vía (ANOVA), post hoc diferencia menos significativa (LSD en inglés) de Fisher. Promedio±DE, n=3. \$p<0.05 vs Sham, &p<0.05 vs ShamC, #p<0.05 vs 5/6Nx.

7.5.4. Biogénesis mitocondrial y transporte de ácidos grasos, abundancia de proteínas renales

Para determinar si los cambios observados en la mitocondria estaban relacionados con su masa o con su biogénesis, se midió por western blot la abundancia de PGC1α (Fig. 6A y 6F), PPARα (Fig. 6B y 6F) y VDAC (Fig. 6C y 6F). Los niveles de PGC1α y PPARα disminuyeron en el grupo 5/6Nx, pero sólo los de PPARα incrementaron en el grupo 5/6NxC con respecto al grupo 5/6Nx. La cantidad de VDAC disminuyó en los grupos 5/6Nx y 5/6NxC con respecto a los controles. También se midieron los niveles proteicos de CPT1 (Fig. 6D y 6F), la cual está relacionada con la β-oxidación, y se encontró una disminución en el grupo 5/6Nx y el tratamiento con curcumina (5/6NxC) los incrementó. Además, el nivel de ATP5a (Fig. 6E y 6F) disminuyó en los grupos con nefrectomía comparado con los grupos control.

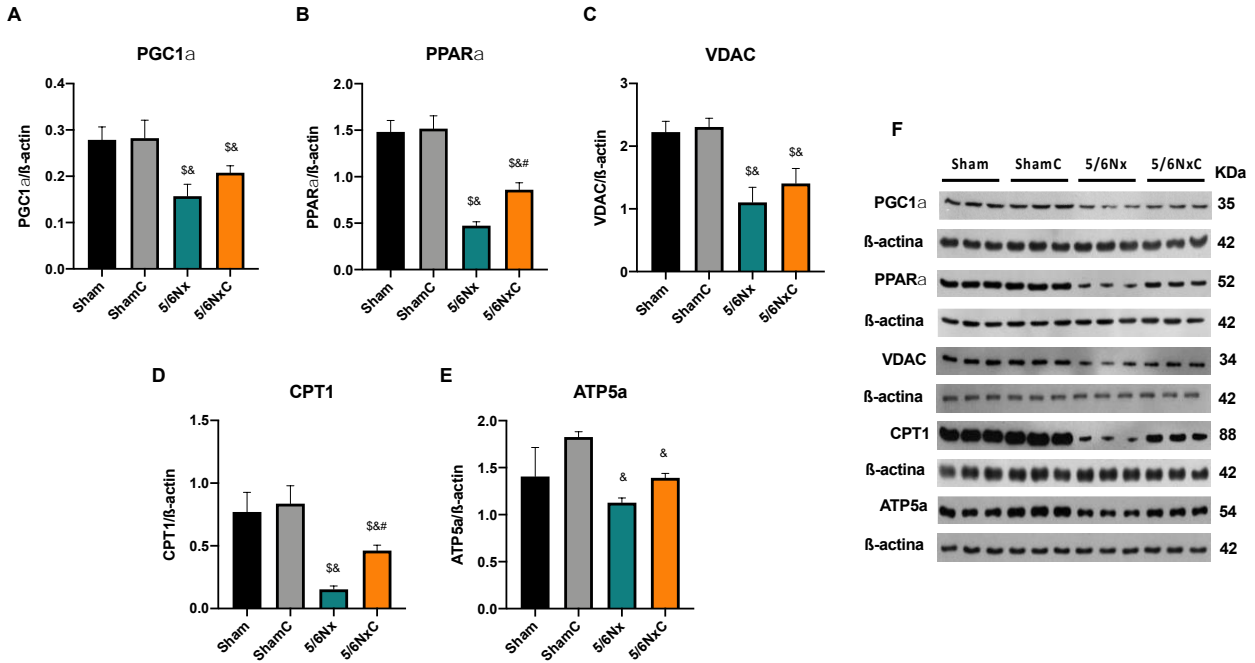


Figura 6. Proteínas renales relacionadas con la biogénesis mitocondrial y la β -oxidación de los grupos estudiados: Sham, Sham+curcumina (ShamC), nefrectomía 5/6 (5/6Nx) y 5/6Nx+curcumina (5/6Nx+C). A) Coactivador 1 alfa del receptor gama del proliferador de peroxisomas activados (PGC1 α en inglés), B) Receptor alfa del proliferador de peroxisomas activados (PPAR α en inglés), C) Canal de aniones dependiente de voltaje (VDAC en inglés), D) Carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT1 en inglés), E) ATP sintasa 5a (ATP5a en inglés) y F) Imágenes representativas del western blot. Se utilizó β -actina como control de carga. Análisis de varianza de una sola vía (ANOVA), post hoc diferencia menos significativa (LSD en inglés) de Fisher, Promedio \pm DE, n=3. $^{\$}$ p<0.05 vs Sham, $^{\&}$ p<0.05 vs ShamC, $^{\#}$ p<0.05 vs 5/6Nx.

7.6. Metabolismo lipídico en el hígado

7.6.1. Perfil de ácidos grasos libres en el hígado

El hígado participa activamente en el metabolismo de lípidos en el organismo, por lo que también se midieron las concentraciones de ácidos grasos libres en este tejido (Tabla 5). Adicionalmente se calcularon las concentraciones de ácidos grasos totales, saturados, insaturados y poliinsaturados (Tabla 5). No hubo cambios significativos en las concentraciones de ácidos grasos totales, saturados, insaturados y poliinsaturados. Las concentraciones de C16:1n-7 no fueron detectables en varios animales, por lo que no se incluyó de manera individual en la tabla; sin embargo, los pocos datos existentes se utilizaron para la suma de los ácidos grasos insaturados y para el total de ácidos grasos.

Tabla 5. Perfil de ácidos grasos libres hepáticos

Ácidos grasos (10^{-5} mol/ μ g proteína)	Grupos			
	Sham	ShamC	5/6Nx	5/6NxC
Ácido láurico (C12)	0.823±0.499	0.461±0.114	0.631±0.405	0.891±0.521
Ácido mirístico (C14)	5.071±4.794	0.866±0.438	1.996±1.353	4.303±3.467
Ácido palmítico (C16)	17.54±5.581	12.88±2.085	11.45±2.860	14.71±4.156
Ácido esteárico (C18)	11.44±3.837	8.314±1.366	7.903±3.519	9.692±2.272
Ácido oleico (C18:1n-9)	2.911±1.269	2.389±0.369	2.101±0.413	2.911±1.287
Ácido linoleico (C18:2n-6)	6.451±3.601	5.323±4.986	2.445±0.979	3.450±1.193
Ácido α -linolénico (C18:3n-3)*	1.658±0.529	2.348±1.568	1.475±0.668	1.520±1.191
Ácido γ -linolénico (C18:3n-6)*	1.812±0.731	1.582±1.551	1.459±0.897	1.283±1.717
Ácido dihomo-gamma-linolénico (C20:3n-6)	2.915±0.804	2.371±0.310	1.990±0.593	2.908±0.624
Ácido araquidónico (C20)	5.020±4.336	15.03±28.23	2.424±1.063	3.395±2.535
Ácidos grasos saturados	38.92±17.41	37.33±30.11	23.90±7.508	32.31±8.525
Ácidos grasos insaturados	3.009±1.338	6.222±8.988	2.170±0.489	3.023±1.384
Ácidos grasos poliinsaturados	11.10±4.503	10.97±6.664	5.902±2.319	8.018±3.962
Total	53.03±19.90	54.52±45.19	31.97±7.162	43.35±10.40

ANOVA, post hoc Tukey o LSD Fisher. Promedio±DE p<0.05, n=3-6. *p<0.05 vs Sham, &p<0.05 vs ShamC. Sham, Sham+curcumina (ShamC), nefrectomía 5/6 (5/6Nx) y 5/6Nx+curcumina (5/6NxC).

7.6.2. Síntesis de lípidos y lipogénesis, abundancia de proteínas hepáticas

La abundancia de ACC y FAS (Fig. 7A, 7B y 7H) incrementó en los grupos 5/6Nx y 5/6NxC con respecto a los controles. Sin embargo, ACC disminuyó en el grupo 5/6NxC comparado con el grupo 5/6Nx. El marcador de lipoperoxidación (4-HNE) (Fig. 7C y 7H) aumentó en el grupo 5/6Nx y el tratamiento con curcumina presentó una tendencia a disminuirlo. La abundancia de CD36, DGAT1 y PPAR γ (Fig. 7D, 7E, 7F y 7H) aumentó en el grupo 5/6Nx y disminuyó en el grupo 5/6NxC. Por otro lado, la abundancia SREBP1 aumentó en los grupos 5/6Nx y 5/6NxC con respecto a los controles y no hubo efecto del tratamiento con curcumina (Fig. 7G y 7H).

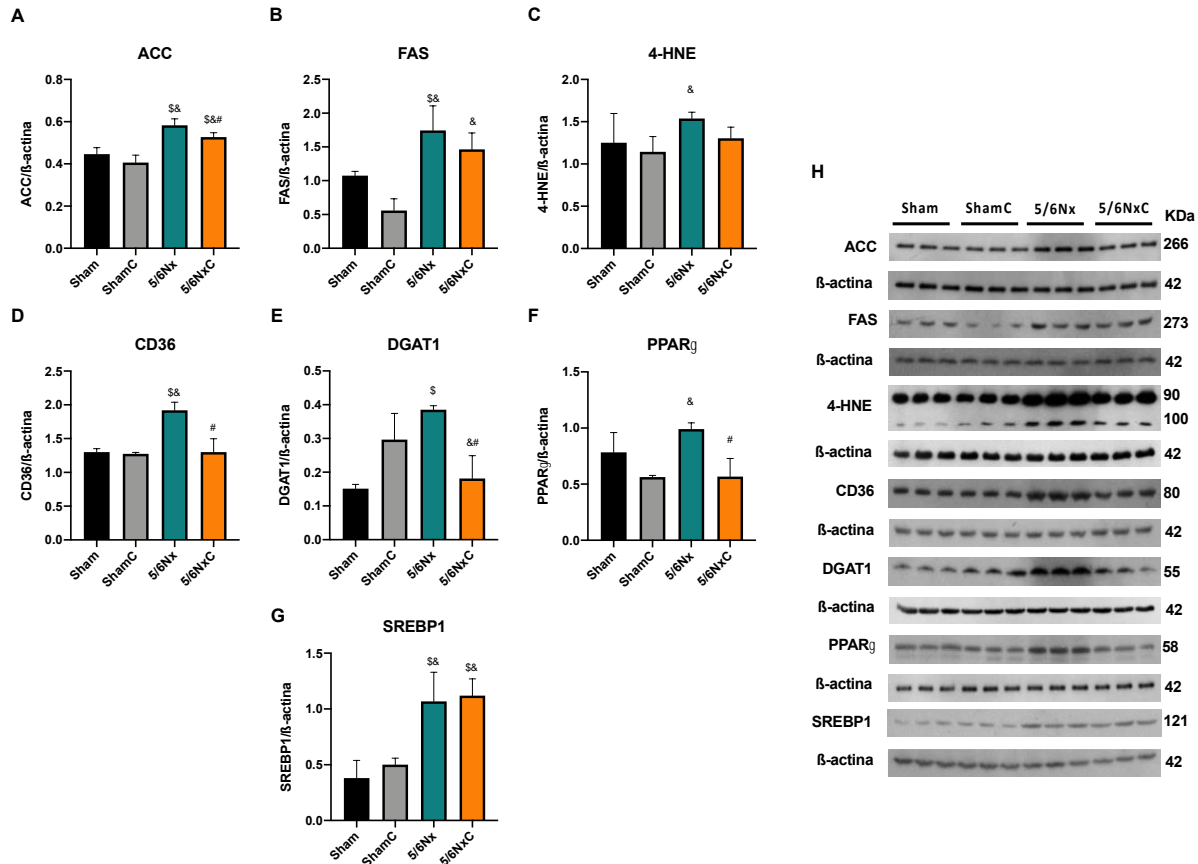


Figura 7. Proteínas hepáticas relacionadas con la síntesis y almacenamiento de lípidos en los cuatro grupos de estudio: Sham, Sham+curcumina (ShamC), nefrectomía 5/6 (5/6Nx) y 5/6Nx+curcumina (5/6Nx+C). A) Acetil CoA carboxilasa (ACC), B) Sintasa de ácidos grasos (FAS en inglés), C) 4-hidroxinonenal (4-HNE), D) Grupo de diferenciación 36 receptor de ácidos grasos (CD36 en inglés), E) Diacilglicerol acil transferasa 1 (DGAT1), F) Receptor gama del proliferador de peroxisomas activados (PPAR γ en inglés) G) Proteína de unión al elemento receptor de esteroides 1 (SREBP1 en inglés) y H) Imágenes representativas del western blot. Se utilizó β -actina como control de carga. Análisis de varianza de una sola vía (ANOVA), post hoc diferencia menos significativa (LSD en inglés) de Fisher, Promedio \pm DE, n=3. ^Sp<0.05 vs Sham, [&]p<0.05 vs ShamC, [#]p<0.05 vs 5/6Nx.

7.6.3. β -oxidación y potencial de membrana mitocondrial en el hígado

En el caso del hígado, no hubo cambios significativos entre los grupos en los parámetros de la respiración mitocondrial y en el potencial de membrana cuando la respiración es alimentada por sustratos asociados a la β -oxidación (Fig. 8A y 8B), exceptuando el potencial en estado 4, el cual incrementa en el grupo 5/6Nx. El tratamiento con curcumina restaura el potencial evitando la hiperpolarización en el estado 4 (Fig. 8B).

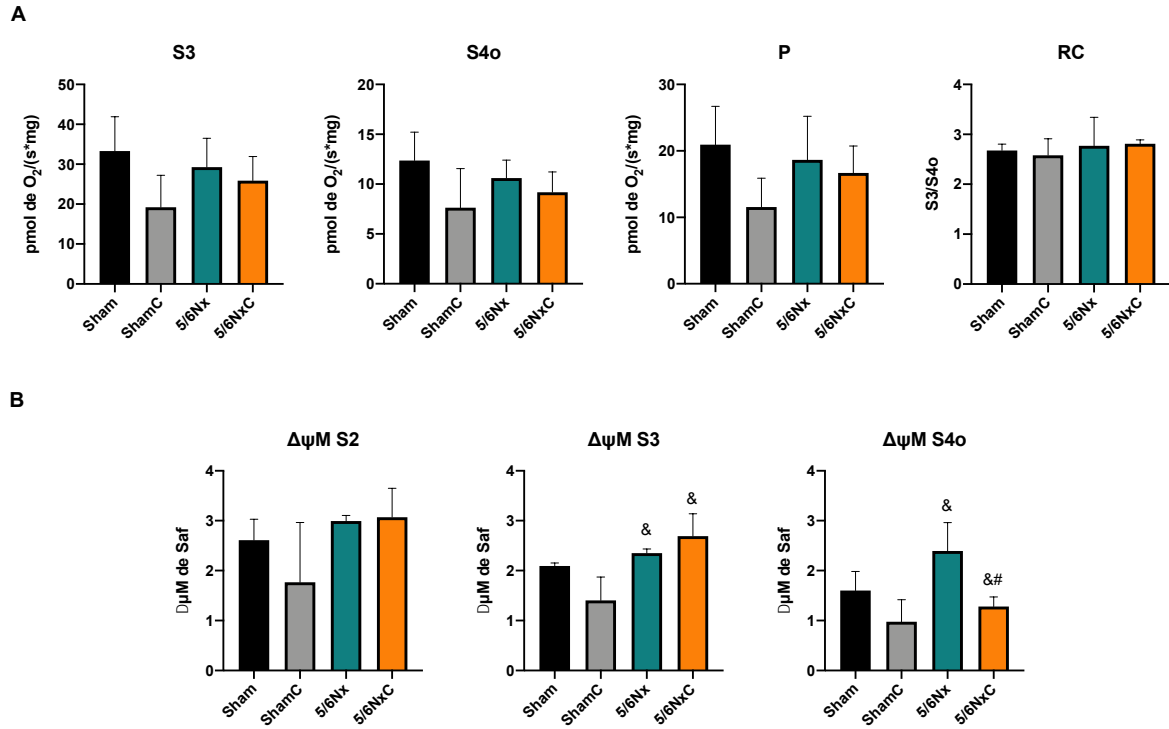


Figura 8. β-Oxidación y potencial de membrana mitocondrial hepática en los cuatro grupos de estudio: Sham, Sham+curcumina (ShamC), nefrectomía 5/6 (5/6Nx) y 5/6Nx+curcumina (5/6Nx). A) Respiración y B) Potencial de membrana. S3 =Estado 3, S4o=Estado 4 inducido por oligomicina, P = Fosforilación oxidativa asociada a la respiración, RC = Control respiratorio, ΔΨm=Cambios en el potencial de membrana mitocondrial, Safranina (Saf). Análisis de varianza de una sola vía (ANOVA), post hoc diferencia menos significativa (LSD en inglés) de Fisher, Promedio±DE, n=3. *p<0.05 vs Sham, &p<0.05 vs ShamC, #p<0.05 vs 5/6Nx.

7.6.4. Biogénesis mitocondrial y transporte de ácidos grasos, abundancia de proteínas hepáticas

Para determinar la biogénesis mitocondrial en el hígado se midieron los niveles proteicos de PGC1α (Fig. 9A y 9F), los cuales disminuyeron en el grupo 5/6Nx comparado con los grupos Sham y el tratamiento con curcumina incrementó su abundancia. Además, se midió la abundancia de PPARα (Fig. 9B y 9F), la cual incrementó en el grupo 5/6Nx comparado con los otros tres grupos. Para determinar si el incremento en la biogénesis mitocondrial estaba relacionado con su masa, se evaluaron los niveles de VDAC, la cual es una proteína abundante en la membrana mitocondrial. Los niveles de VDAC en el grupo 5/6Nx fueron menores comparados con los otros grupos y el tratamiento con curcumina no tuvo efecto alguno (Fig. 9C y 9F). CPT1 disminuyó en los grupos 5/6Nx y 5/6Nx (Fig. 9D y 9F), y ATP5a incrementó su abundancia en el grupo 5/6Nx con respecto a los grupos Sham (Fig. 9E y 9F).

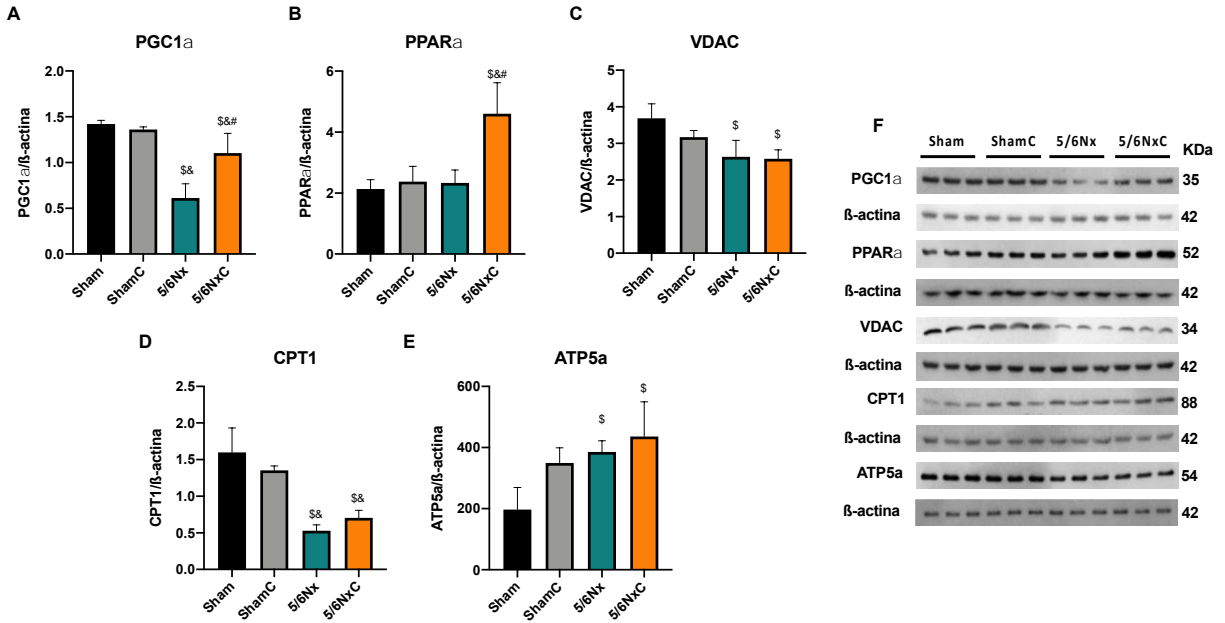


Figura 9. Proteínas hepáticas relacionadas con la biogénesis mitocondrial y la β -oxidación en los cuatro grupos de estudio: Sham, Sham+curcumina (ShamC), nefrectomía 5/6 (5/6Nx) y 5/6Nx+curcumina (5/6Nx+C). A) Coactivador 1 alfa del receptor gama del proliferador de peroxisomas activados (PGC1 α en inglés), B) Receptor alfa del proliferador de peroxisomas activados (PPAR α en inglés), C) Canal de aniones dependiente de voltaje (VDAC en inglés), D) Carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT1 en inglés), E) ATP sintasa 5a (ATP5a en inglés) y F) Imágenes representativas del western blot. Se utilizó β -actina como control de carga. Análisis de varianza de una sola vía (ANOVA), post hoc diferencia menos significativa (LSD en inglés) de Fisher, Promedio \pm DE, n=3. *p<0.05 vs Sham, &p<0.05 vs ShamC, #p<0.05 vs 5/6Nx

8. DISCUSIÓN

Los efectos nefroprotectores de la curcumina se han estudiado ampliamente en modelos experimentales de ERC (Ali et al., 2018; Aparicio-Trejo et al., 2017; Goel et al., 2008; Tapia et al., 2013, 2014). Dichos efectos se pueden observar desde las primeras 24 h post cirugía (Aparicio-Trejo et al., 2017). Adicionalmente, la curcumina revierte la hipertensión glomerular y el estrés oxidante en el riñón tras dos meses de evolución de la enfermedad (Tapia et al., 2013) e inclusive promueve la regeneración del tejido de las células tubulares (Tejada et al., 2016). Esto es consistente con la restauración de las alteraciones en los parámetros generales (Tabla1), con la reducción de los marcadores de daño renal (Fig. 2A y 2B) y con la disminución de los niveles de TGF β posteriores al tratamiento con curcumina (Fig. 2C). Por otro lado, no se observó efecto del tratamiento en los valores de proteína urinaria, las cuales se encuentran incrementadas, así como la presión sistólica. Esto es contrario a lo que se había observado anteriormente en un protocolo experimental similar donde ambas se reducen significativamente (Tapia et al., 2013), Sin embargo, la diferencia podría estar relacionada con el tamaño de los animales, ya que en este protocolo los animales pesaron mínimo 50 g menos, lo que hace más difícil la disección de las arterias renales.

Además, la 5/6Nx produce alteraciones en otros tejidos, como es el caso del sistema cardiovascular (Gava et al., 2012), lo cual se puede relacionar con la presencia de hipertensión en ambos grupos con nefrectomía. A pesar de ello, se ha visto que la curcumina restaura la función cardiaca (Hernández-Reséndiz et al., 2015) y previene la pérdida de masa muscular (Wang et al., 2020). Con respecto a esto, los animales del grupo 5/6NxC tuvieron una supervivencia del 100% comparado con el grupo 5/6Nx donde solo sobrevivieron 66% de los animales. Por otro lado, el efecto de la curcumina sobre la masa muscular concuerda con los resultados observados en la tabla 1, donde la curcumina revierte la pérdida de peso inducida por la nefrectomía. Adicionalmente, el incremento en el consumo de alimento del grupo 5/6Nx (Tabla 1), podría estar relacionado con el efecto que tiene la curcumina sobre la leptina, la cual es una adipocina que produce saciedad (Harris, 2000). En pacientes con hígado graso no alcohólico, la curcumina disminuye las concentraciones de leptina en plasma (Mirhafez et al., 2019) y en cultivos celulares, disminuye la expresión del gen y sus vías de señalización (Nejati-Koshki et al., 2014; Tang et al., 2009). Por lo tanto, al incrementar el consumo de alimento, se aumenta la biodisponibilidad de nutrientes que pueden ser utilizados para aumentar la masa muscular. En este sentido, los resultados revelaron por primera vez en el modelo 5/6Nx que los efectos protectores de la curcumina también están presentes en el hígado, donde se reducen los

niveles de AST y TGF β (Fig. 2E y 2F), así como, los daños observados en los cortes histológicos (Fig. 3L).

La dislipidemia es una de las principales alteraciones sistémicas en pacientes con ERC y los daños producidos en el riñón y en el hígado están estrechamente relacionados. Sin embargo, el mecanismo a través del cual ocurre esto, se desconoce. Las alteraciones observadas en el perfil de lípidos y en la composición de ácidos grasos plasmáticos en el grupo 5/6Nx (Tabla 2) sugieren que el daño renal es el principal factor en el desarrollo de la dislipidemia. Los ácidos grasos plasmáticos deben ser transportados al hígado para ser metabolizados, promoviendo la formación de triglicéridos y lipoproteínas que posteriormente son nuevamente liberadas al plasma (Nguyen et al., 2008). Mientras tanto, el daño renal reduce la utilización de lípidos por parte de la mitocondria (Aparicio-Trejo et al., 2020), incrementando sus niveles y probablemente su liberación al plasma, provocando hipertrigliceridemia y el incremento de lipoproteínas en el plasma de las ratas con 5/6Nx. En la ERC, el perfil de lípidos plasmáticos está alterado, hay hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, y el incremento de VLDL, LDL y la disminución de HDL (Vaziri, 2014). En este estudio se observó este perfil característico en el modelo 5/6Nx, a excepción de las concentraciones de HDL, las cuales incrementaron. Sin embargo, dicho incremento puede estar relacionado a otros factores como al tamaño, su oxidación (HDL-ox) o al hecho de que se utilizaron ratas Wistar y no Sprague-Dawley que son las que más se utilizan para estudios metabólicos (Ghelani et al., 2019; K. Jin et al., 2013; Moradi & Vaziri, 2019; Soetikno et al., 2013; Vaziri et al., 2004). La curcumina no tuvo efectos significativos en el metabolismo del colesterol, ya que la abundancia de SREBP1 (Fig. 4D y 7G) no disminuyó como se esperaba (YUAN et al., 2008) y aunado a la posible oxidación de las HDL, explicaría la acumulación de colesterol total en plasma. Esto tal vez se relacionen con el tiempo de tratamiento, ya que los tratamientos anteriormente utilizados se han realizado por periodos más prolongados (hasta 12 semanas) al que se estableció en este proyecto (J. Yang et al., 2023) . Por otro lado, la curcumina revirtió el incremento inducido por la 5/6Nx de VLDL, C16:1n-7 y los ácidos grasos insaturados (Tablas 2 y 3), sugiriendo su efecto protector en el riñón y en el hígado revirtiendo por lo menos la hipertrigliceridemia parcialmente.

Los efectos benéficos de la curcumina han sido asociados directa o indirectamente con su capacidad antioxidante (Trujillo et al., 2013). Anteriormente se había descrito que la curcumina revierte el estrés oxidante, la hipertensión glomerular, la hiperfiltración y las alteraciones hemodinámicas en ratas con 5/6Nx (Tapia et al., 2013). Las alteraciones hemodinámicas aparecen inmediatamente después de la 5/6Nx (Brenner, 1985; Hostetter et al., 1981), así como, el aumento en la perfusión renal y el incremento en el consumo de oxígeno, lo que induce el cambio metabólico (Fedorova et al., 2013; Hui

et al., 2017; Zhao et al., 2017) e incrementa la demanda de ATP (Aparicio-Trejo et al., 2017; Fedorova et al., 2013). La lipotoxicidad y la disfunción mitocondrial en los riñones (Aparicio-Trejo et al., 2018; Forbes & Thorburn, 2018; Martínez-Klimova et al., 2019) inducen la reprogramación metabólica, la cual se caracteriza por el cambio en el metabolismo mitocondrial a anaeróbico y este es un mecanismo comúnmente observado durante la progresión de la ERC (Aparicio-Trejo et al., 2022; Kang et al., 2015; Tannenbaum et al., 1983). Los sitios de la nefrona con alta dependencia de mitocondrias, como son los túbulos proximales, son los más afectados por la acumulación de lípidos (Jang et al., 2020; Martínez-Klimova et al., 2019). Adicionalmente, se observaron cambios en CD36, el cual es un receptor membranal que reconoce a ácidos grasos de cadena larga, lipoproteínas y otras moléculas lipídicas. Para que este receptor pueda ejercer su actividad, requiere de palmitoilaciones para reconocer al ácido graso, para internalizarlo es necesaria su glicosilación y se ha visto que la ubiquitinación del receptor también puede estabilizarlo en membrana y evitar su degradación en algunos casos. De esta manera, el incremento de CD36 en el riñón favorece la acumulación de lípidos en los modelos de ERC como el modelo de obstrucción unilateral (Aranda-Rivera et al., 2022; Jang et al., 2020; Martínez-Klimova et al., 2019; Nishi et al., 2019). Así mismo, se ha visto que en este modelo el aumento temprano de CD36, facilita no solamente el ingreso de ácidos grasos, también puede actuar como receptor desencadenando las vías de inflamación, estrés oxidante y fibrosis (Aranda-Rivera et al., 2022; Martínez-Klimova et al., 2019).

Los resultados concuerdan con el incremento de CD36 en el riñón del grupo 5/6Nx, que, junto con el incremento en las concentraciones de FAS, ACC (Fig. 4A y 4B) y la deposición de lípidos (Fig. 4C), involucra el incremento en la recaptura y síntesis de ácido grasos por el riñón. Así mismo, las mitocondrias renales en 5/6Nx presentan un estado patológico caracterizado por la reducción en la capacidad OXPHOS y en la actividad de CI y CIII, esto lleva a la reducción en la actividad de la β -oxidación, la cual persiste desde los primeros 2 días post cirugía (Aparicio-Trejo et al., 2017; Aparicio-Trejo, Rojas-Morales, et al., 2020) hasta la semana 8 de evolución. Esto se observó con la reducción de los parámetros S3, S4o, P y RC y con la disminución en el potencial de membrana mitocondrial en la respiración asociada a palmitoil (Fig. 5A y 5B). Tomando en cuenta todo esto, el incremento en los niveles del acarreador de lípidos (Fig. 4C) y en el mejoramiento de la β -oxidación mitocondrial, incrementa las concentraciones de acetyl-CoA que a la larga promueve la síntesis de lípidos en el riñón (Fig. 4A y 4B), donde el acúmulo de lípidos en el parénquima favorece los procesos de inflamación y fibrosis renal. Como consecuencia al incremento en la síntesis de ácidos grasos en el riñón, la concentración de ácidos grasos en el plasma incrementa (Tabla 3), como se ha observado anteriormente en pacientes con ERC (Nishi et al., 2019). Adicionalmente, El ciclo de Krebs disminuye

debido al daño mitocondrial, lo que incrementa las concentraciones de acetyl-CoA y proporciona más sustrato para la síntesis de lípidos (Jiménez-Urbe et al., 2021). De hecho, biopsias de riñón de pacientes con CKD presentan niveles reducidos de ARNm de proteínas del ciclo de Krebs, esto se asocia a los bajos niveles de la cinasa de AMP activada (AMPK en inglés) y PGC1 α (Hallan et al., 2017; Hui et al., 2017; Kang et al., 2015; Stadler et al., 2015; Stallons et al., 2014), ambas proteínas son reguladores clave de la biogénesis mitocondrial. Como se pudo observar en la Fig. 6A y 6B, a las 8 semanas, la disminución de PGC1 α y de PPAR α conlleva a la reducción en la biogénesis y masa mitocondrial, incrementando el deterioro del riñón. Esto concuerda con informes previos donde a las 24 h postcirugía la función mitocondrial disminuye (Aparicio-Trejo et al., 2017).

Además de los efectos de la curcumina contra el estrés oxidante (Aparicio-Trejo et al., 2017; Aparicio-Trejo et al., 2020), los resultados revelaron que la curcumina promueve la recuperación de los niveles de PPAR α y CPT1 (Fig. 6B y 6D), así como el consumo de oxígeno en el S4o y el incremento en el potencial de membrana del S3 y S4o (Fig. 5A y 5B). Esto indica que hay una recuperación parcial de la β -oxidación mitocondrial en el grupo 5/6NxC, lo cual puede estar asociado con el incremento en la actividad del sistema de transporte de electrones, como previamente se demostró a las 24 h postcirugía, donde se previno la reducción en la actividad de CI (Aparicio-Trejo et al., 2017). La protección mitocondrial es este trabajo (Fig. 5) fue menor comparado con lo que se había descrito a las 24 h. sin embargo, el esquema de tratamiento no fue preventivo, demostrando el efecto terapéutico de la curcumina tras 8 semanas postcirugía. Además, la curcumina disminuyó la abundancia de CD36 (Fig. 4C), reduciendo la recaptura y síntesis de ácidos grasos (Fig. 4A y 4B) y en consecuencia la acumulación de lípidos (Fig. 3H). Estos efectos benéficos de la curcumina sobre el metabolismo de lípidos y la mitocondria pueden prevenir la lipotoxicidad y por lo tanto el daño celular. A su vez, la curcumina disminuye la expresión de NF κ B lo que evita la activación de vías para la diferenciación de fibroblastos y por lo tanto la formación de fibras de colágeno (M.-H. Pan et al., 2014) como se observó en el panel G de la figura 3.

La dislipidemia en el grupo 5/6Nx también induce alteraciones hepáticas. Los ácidos grasos deben ser transportados al hígado para ser empaquetados en lipoproteínas (Noels et al., 2021). Por lo tanto, la excesiva abundancia de ácidos grasos en el plasma permite el incremento en su recaptura por CD36 en el hígado (Fig. 7D), lo que induce la síntesis de *novo*, caracterizada por el incremento en los niveles de ACC, FAS y DGAT (Fig. 7A, 7B y 7E), promoviendo la lipogénesis a través de PPAR γ (Fig. 7F). La acumulación de lípidos (Fig. 3K) también se asocia con el incremento en el estrés oxidante, demostrado por el incremento en 4-HNE (Fig. 7C), así como con la inflamación en este tejido, lo que favorece el daño hepático (Fig. 3J). Esta asociación también fue descrita en modelos de esteatosis

hepática y en hígado graso no alcohólico (Ertunc & Hotamisligil, 2016; Hauck & Bernlohr, 2016). La disfunción mitocondrial es un punto central en el proceso patológico del hígado graso no alcohólico (Nassir & Ibdah, 2014). Por lo tanto, en este estudio se evaluó la función mitocondrial en el hígado con la respiración asociada a palmitoil. No se observaron cambios en los parámetros respiratorios (Fig. 8A), pero la 5/6Nx induce la hiperpolarización mitocondrial hepática (Fig. 8B), lo que promueve la sobre producción de especies reactivas de oxígeno (ROS en inglés) mitocondriales (Quinlan et al., 2013), explicando el incremento en la peroxidación de lípidos (Fig. 7C) en el hígado.

Adicionalmente, los marcadores de biogénesis (Fig. 9A y 9B) y de masa mitocondrial disminuyeron (Fig. 9C), lo que concuerda con informes previos donde el incremento en el contenido de lípidos en el hígado disminuye la biogénesis mitocondrial (Nassir & Ibdah, 2014). En contraste, los niveles de ATP5a estuvieron incrementados en el grupo 5/6Nx. Aunque no se exploró con mayor profundidad, estos resultados pueden ser debido a una respuesta compensatoria a las alteraciones mitocondriales observadas. La curcumina revierte el incremento en la recaptura de lípidos por CD36 (Fig. 7D). Esto disminuye los niveles de ACC, DGAT1 y PPAR γ (Fig. 7A, 7E y 7F) que imposibilita la acumulación de lípidos y la síntesis de triglicéridos, como consecuencia, disminuye la liberación de VLDL al torrente sanguíneo. La curcumina también incrementó los niveles hepáticos de PGC1 α y PPAR α con respecto al grupo 5/6Nx, asociadas a la biogénesis mitocondrial (Fig. 9A y 9B) y revirtió la hiperpolarización en S4o (Fig. 8B), que se asocia con una tendencia en reducir los niveles de 4-HNE (Fig. 7C). Por lo tanto, estos resultados dan a entender que la curcumina incluso tiene efectos benéficos en la síntesis de lípidos y el metabolismo mitocondrial del hígado. Los resultados y el mecanismo fisiopatológico se ilustran en la Fig. 10.

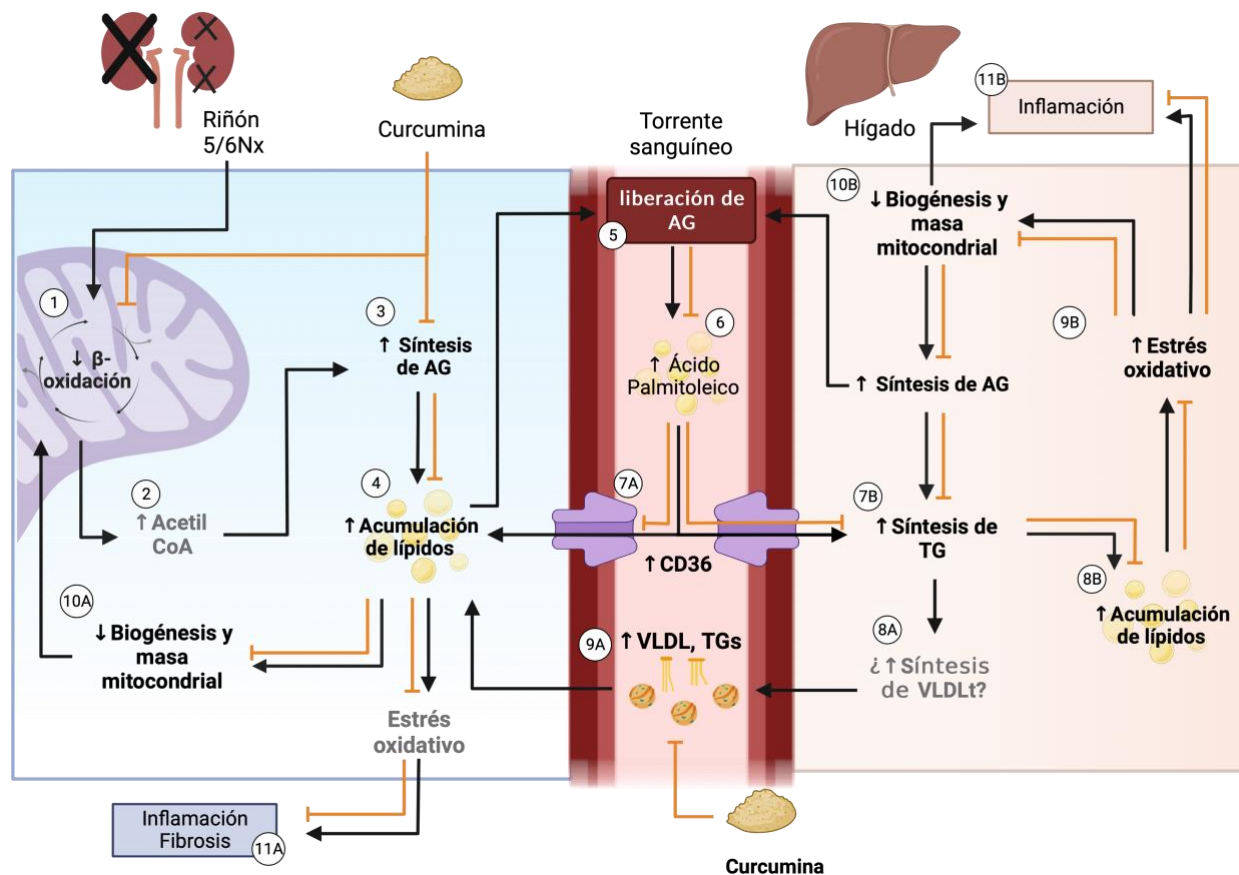


Figura 10. Modelo integrativo del mecanismo fisiopatológico de la dislipidemia en la ERC y el efecto de la curcumina. 1) El modelo de Nx5/6 disminuye la β -oxidación y la función mitocondrial, esto lleva al 2) incremento en la concentración de Acetil-CoA en el citoplasma, aportando sustrato para la síntesis de ácidos grasos (AG). 3) El incremento en la síntesis de AG propicia el 4) su acumulación en gotas lipídicas y/o su 5) liberación hacia el torrente sanguíneo, demostrado con el incremento de 6) ácido palmítico en plasma. Posteriormente, los AG pueden 7A) reingresar al riñón a través de CD36 o 7B) al hígado donde se pueden esterificar en forma de triglicéridos (TG) y 8A) empaquetarse en lipoproteínas o 8B) acumularse en gotas lipídicas. Las lipoproteínas son liberadas al torrente sanguíneo y estas pueden 9A) distribuir nuevamente sus ácidos grasos al riñón incrementando aún más la acumulación de lípidos en este órgano. 10A) Esto propicia la disminución de la biogénesis y masa mitocondrial, el incremento en el estrés oxidativo y por lo tanto el desarrollo de 11A) inflamación y fibrosis renal. Por otro lado, en el hígado los lípidos acumulados 9B) inducen estrés oxidativo lo que lleva a 10B) la disminución en la biogénesis y masa mitocondrial, propiciando el incremento en la síntesis de AG y a la 11B) inflamación del tejido hepático. En amarillo, se puede observar cómo la curcumina evita la disminución en la función mitocondrial renal, evitando la síntesis de ácidos grasos, su acumulación en gotas lipídicas y en plasma, así como su reingreso a los tejidos y redistribución en lipoproteínas. De esta manera se evita la inflamación y fibrosis renal y hepática.

9. CONCLUSIÓN

El desarrollo de la dislipidemia en la ERC se deriva del desbalance en el metabolismo de lípidos en el riñón, específicamente en la β -oxidación, que conforme pasa el tiempo, incrementa la cantidad de ácidos grasos en el torrente sanguíneo. Como consecuencia, los ácidos grasos son captados por el hígado propiciando un incremento en la síntesis de triglicéridos y la formación y excreción de lipoproteínas, que redistribuirán nuevamente los ácidos grasos generando un ciclo continuo de daño en ambos órganos. Por otro lado, el efecto terapéutico de la curcumina en la hipertrigliceridemia inducida por 5/6Nx se asocia con la restauración de la β -oxidación mitocondrial, la reducción en la síntesis de lípidos y la captura de ácidos grasos en el riñón y en el hígado. De esta manera se acepta la hipótesis experimental, confirmando que el origen de la dislipidemia y el órgano blanco para el tratamiento de esta es el riñón. Así mismo, los resultados indican que la mejora en la función mitocondrial, particularmente en la actividad de los complejos I y II, puede corregir parcialmente el problema de manera exitosa, convirtiendo a la curcumina en una excelente opción para el mejoramiento en la función mitocondrial renal y por lo tanto para el tratamiento de la dislipidemia en la ERC.

Los resultados de esta tesis se publicaron en la revista MDPI "Antioxidants" (EISSN: 2076-3921) bajo el título de "Therapeutic Effect of Curcumin on 5/6Nx Hypertriglyceridemia: Association with the Improvement of Renal Mitochondrial β -Oxidation and Lipid Metabolism in Kidney and Liver" (doi.org/10.3390/antiox11112195). Así mismo, la tesis dio pie para la publicación de un artículo de revisión que se publicó en la revista MDPI "Foods" (EISSN: 2304-8158) bajo el título de "The Development of Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease and Associated Cardiovascular Damage, and the Protective Effects of Curcuminoids" (doi.org/10.3390/foods12050921).

PERSPECTIVAS

Los resultados de esta tesis dan la oportunidad de continuar con la línea de investigación en diferentes áreas. En materia de metabolismo de lípidos quedaría, la evaluación de otros tipos de ácidos grasos y la determinación de otras vías metabólicas asociadas, así como la actividad de las enzimas implicadas. También es necesario dilucidar el comportamiento y estructura de las lipoproteínas (LDL y HDL), como su oxidación (LDLox y HDLox), función y la actividad de los receptores de membrana que permiten su desintegración. Del mismo modo, también es necesaria la valoración de otros tejidos metabólicamente activos como son el tejido adiposo y el músculo, que cumplen un papel importante en el metabolismo de lípidos al almacenarlo y utilizarlo como sustrato energético.

En el caso del estrés oxidativo quedaría, la evaluación de la actividad de las enzimas, la forma y abundancia de mitocondrias y la abundancia de radicales libres. En materia de la curcumina quedaría, evaluar su absorción intestinal, su relación con la microbiota intestinal y su asociación con acarreadores lipídicos que promoverían su biodisponibilidad. Por otro lado, todos estos procedimientos se han realizado en ratas macho, dejando de lado el efecto que podría tener la complementación de la dieta en ratas hembra. Por lo que también se considera necesario incluir grupos de ratas hembra a los protocolos experimentales.

REFERENCIAS

- Adam, R. J., Williams, A. C., & Kriegel, A. J. (2022). Comparison of the surgical resection and infarct 5/6 nephrectomy rat models of chronic kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 322(6), F639–F654. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00398.2021>
- Ali, B. H., Al-Salam, S., Al Suleimani, Y., Al Kalbani, J., Al Bahlani, S., Ashique, M., Manoj, P., Al Dhahli, B., Al Abri, N., Naser, H. T., Yasin, J., Nemmar, A., Al Za'abi, M., Hartmann, C., & Schupp, N. (2018). Curcumin Ameliorates Kidney Function and Oxidative Stress in Experimental Chronic Kidney Disease. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 122(1), 65–73. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12817>
- Ali, B. H., Karaca, T., Suleimani, Y., Al, Za'abi, M., Al, Kalbani, J., Al, Ashique, M., & Nemmar, A. (2017). The effect of swimming exercise on adenine-induced kidney disease in rats, and the influence of curcumin or lisinopril thereon. *PLoS ONE*, 12(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176316>
- Al-Saud, N. B. S. (2020). Impact of curcumin treatment on diabetic albino rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(2), 689–694. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.11.037>
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807–818. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>
- Aparicio-Trejo, O. E., Aranda-Rivera, A. K., Osorio-Alonso, H., Martínez-Klimova, E., Sánchez-Lozada, L. G., Pedraza-Chaverri, J., & Tapia, E. (2022). Extracellular Vesicles in Redox Signaling and

- Metabolic Regulation in Chronic Kidney Disease. *Antioxidants*, 11(2), 356. <https://doi.org/10.3390/antiox11020356>
- Aparicio-Trejo, O. E., Avila-Rojas, S. H., Tapia, E., Rojas-Morales, P., León-Contreras, J. C., Martínez-Klimova, E., Hernández-Pando, R., Sánchez-Lozada, L. G., & Pedraza-Chaverri, J. (2020). Chronic impairment of mitochondrial bioenergetics and β -oxidation promotes experimental AKI-to-CKD transition induced by folic acid. *Free Radical Biology and Medicine*, 154, 18–32. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.04.016>
- Aparicio-Trejo, O. E., Reyes-Fermín, L. M., Briones-Herrera, A., Tapia, E., León-Contreras, J. C., Hernández-Pando, R., Sánchez-Lozada, L. G., & Pedraza-Chaverri, J. (2019). Protective effects of N-acetyl-cysteine in mitochondria bioenergetics, oxidative stress, dynamics and S-glutathionylation alterations in acute kidney damage induced by folic acid. *Free Radical Biology and Medicine*, 130, 379–396. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.005>
- Aparicio-Trejo, O. E., Rojas-Morales, P., Avila-Rojas, S. H., León-Contreras, J. C., Hernández-Pando, R., Jiménez-Urbe, A. P., Prieto-Carrasco, R., Sánchez-Lozada, L. G., Pedraza-Chaverri, J., & Tapia, E. (2020). Temporal Alterations in Mitochondrial β -Oxidation and Oxidative Stress Aggravate Chronic Kidney Disease Development in 5/6 Nephrectomy Induced Renal Damage. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18). <https://doi.org/10.3390/ijms21186512>
- Aparicio-Trejo, O. E., Tapia, E., Molina-Jijón, E., Medina-Campos, O. N., Macías-Ruvalcaba, N. A., León-Contreras, J. C., Hernández-Pando, R., García-Arroyo, F. E., Cristóbal, M., Sánchez-Lozada, L. G., & Pedraza-Chaverri, J. (2017). Curcumin prevents mitochondrial dynamics disturbances in early 5/6 nephrectomy: Relation to oxidative stress and mitochondrial bioenergetics. *BioFactors*, 43(2), 293–310. <https://doi.org/10.1002/biof.1338>
- Aparicio-Trejo, O. E., Tapia, E., Sánchez-Lozada, L. G., & Pedraza-Chaverri, J. (2018). Mitochondrial bioenergetics, redox state, dynamics and turnover alterations in renal mass reduction models of chronic kidney diseases and their possible implications in the progression of this illness. *Pharmacological Research*, 135(June), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.07.015>
- Aranda-Rivera, A. K., Cruz-Gregorio, A., Aparicio-Trejo, O. E., Tapia, E., Sánchez-Lozada, L. G., García-Arroyo, F. E., Amador-Martínez, I., Orozco-Ibarra, M., Fernández-Valverde, F., & Pedraza-Chaverri, J. (2022). Sulforaphane Protects against Unilateral Ureteral Obstruction-Induced Renal Damage in Rats by Alleviating Mitochondrial and Lipid Metabolism Impairment. *Antioxidants*, 11(10), 1854. <https://doi.org/10.3390/antiox11101854>
- Bao, Y.-W., Yuan, Y., Chen, J.-H., & Lin, W.-Q. (2018). Kidney disease models: tools to identify mechanisms and potential therapeutic targets. *Zoological Research*, 39(2), 72–86. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2017.055>
- Barter, P. (2014). Lipoprotein metabolism and CKD: overview. *Clinical and Experimental Nephrology*, 18(2), 243–246. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0866-9>
- Becker, G. J., & Hewitson, T. D. (2013). Animal models of chronic kidney disease: useful but not perfect. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(10), 2432–2438. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft071>
- Berberich, A. J., & Hegele, R. A. (2022). A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocrine Reviews*, 43(4), 611–653. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab037>
- Bobadilla, N. A., Tack, I., Tapia, E., Sánchez-Lozada, L. G., Santamaría, J., Jiménez, F., Striker, L. J., Striker, G. E., & Herrera-Acosta, J. (2001). Pentosan polysulfate prevents glomerular hypertension and structural injury despite persisting hypertension in 5/6 nephrectomy rats. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(10), 2080–2087.
- Bolli, P. (2014). Treatment of dyslipidemia: the problem of reaching the goal. *Atherosclerosis*, 236(1), 142–143. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.003>
- Brenner, B. M. (1985). Nephron adaptation to renal injury or ablation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 249(3), F324–F337. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1985.249.3.F324>
- Bugyei-Twum, A., Abadeh, A., Thai, K., Zhang, Y., Mitchell, M., Kabir, G., & Connelly, K. A. (2016). Suppression of NLRP3 Inflammasome Activation Ameliorates Chronic Kidney Disease-Induced

- Cardiac Fibrosis and Diastolic Dysfunction. *Scientific Reports*, 6(November), 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep39551>
- Cas, M. D., & Ghidoni, R. (2019). Dietary curcumin: Correlation between bioavailability and health potential. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 9). Nutrients. <https://doi.org/10.3390/nu11092147>
- Correa, F., Buelna-Chontal, M., Hernández-Reséndiz, S., García-Niño, W. R., Roldán, F. J., Soto, V., Silva-Palacios, A., Amador, A., Pedraza-Chaverri, J., Tapia, E., & Zazueta, C. (2013). Curcumin maintains cardiac and mitochondrial function in chronic kidney disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 61, 119–129. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.017>
- de Boer, I. H., Caramori, M. L., Chan, J. C. N., Heerspink, H. J. L., Hurst, C., Khunti, K., Liew, A., Michos, E. D., Navaneethan, S. D., Olowu, W. A., Sadusky, T., Tandon, N., Tuttle, K. R., Wanner, C., Wilkens, K. G., Zoungas, S., & Rossing, P. (2020). KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, 98(4), S1–S115. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Mancini, G. B. J., Hegele, R. A., & Leiter, L. A. (2018). Dyslipidemia. *Canadian Journal of Diabetes*, 42 Suppl 1, S178–S185. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.019>
- Ding, X., Chen, Y., Zhou, L., Wu, R., Jian, T., Lyu, H., Liu, Y., & Chen, J. (2022). Bisdemethoxycurcumin Attenuated Renal Injury via Activation of Keap1/Nrf2 Pathway in High-Fat Diet-Fed Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13). <https://doi.org/10.3390/ijms23137395>
- Engin, A. B. (2017). What Is Lipotoxicity? *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 960, 197–220. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_8
- Ertunc, M. E., & Hotamisligil, G. S. (2016). Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. *Journal of Lipid Research*, 57(12), 2099–2114. <https://doi.org/10.1194/jlr.R066514>
- Escamilla-Nuñez, M. C., Castro-Porras, L., Romero-Martinez, M., Zárate-Rojas, E., & Rojas-Martínez, R. (2023). Detección, diagnóstico previo y tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles en adultos mexicanos. *Ensanut 2022. Salud Pública de México*, 65, s153–s162. <https://doi.org/10.21149/14726>
- Fedorova, L. V., Tamirisa, A., Kennedy, D. J., Haller, S. T., Budnyy, G., Shapiro, J. I., & Malhotra, D. (2013). Mitochondrial impairment in the five-sixth nephrectomy model of chronic renal failure: proteomic approach. *BMC Nephrology*, 14(1), 209. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-209>
- FOLCH, J., LEES, M., & SLOANE STANLEY, G. H. (1957). A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *The Journal of Biological Chemistry*, 226(1), 497–509. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13428781>
- Forbes, J. M., & Thorburn, D. R. (2018). Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 14(5), 291–312. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.9>
- Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 18(6), 499–502.
- Fu, Y., Tang, C., Cai, J., Chen, G., Zhang, D., & Dong, Z. (2018). Rodent models of AKI-CKD transition. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 315(4), F1098–F1106. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00199.2018>
- Futuhi, F., Naghibzadeh Tahami, A., Azmandian, J., & Saber, A. (2022). The effects of curcumin-containing supplementations on inflammatory markers and lipid profiles in patients with chronic kidney diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Complementary & Integrative Medicine*, 19(3), 531–541. <https://doi.org/10.1515/jcim-2022-0082>
- Gava, A. L., Freitas, F. P., Balarini, C. M., Vasquez, E. C., & Meyrelles, S. S. (2012). Effects of 5/6 nephrectomy on renal function and blood pressure in mice. *International Journal of Physiology*,

- Pathophysiology and Pharmacology*, 4(3), 167–173.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071874>
- Ghelani, H., Razmovski-Naumovski, V., Chang, D., & Nammi, S. (2019). Chronic treatment of curcumin improves hepatic lipid metabolism and alleviates the renal damage in adenine-induced chronic kidney disease in Sprague-Dawley rats. *BMC Nephrology*, 20(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1621-6>
- Ghosh, S. S., Righi, S., Krieg, R., Kang, L., Carl, D., Wang, J., Massey, H. D., Sica, D. A., Gehr, T. W. B., & Ghosh, S. (2015). High fat high cholesterol diet (Western Diet) aggravates atherosclerosis, hyperglycemia and renal failure in nephrectomized LDL receptor knockout mice: Role of intestine derived lipopolysaccharide. *PLoS ONE*, 10(11), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141109>
- Ghosh, S. S., Salloum, F. N., Abbate, A., Krieg, R., Sica, D. A., Gehr, T. W., & Kukreja, R. C. (2010). Curcumin prevents cardiac remodeling secondary to chronic renal failure through deactivation of hypertrophic signaling in rats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 299(4), 975–984. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00154.2010>
- Goel, A., Kunnumakkara, A. B., & Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin as “Curecumin”: From kitchen to clinic. *Biochemical Pharmacology*, 75(4), 787–809. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.08.016>
- Hager, M. R., Narla, A. D., & Tannock, L. R. (2017). Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(1), 29–40. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9402-z>
- Hallan, S., Afkarian, M., Zelnick, L. R., Kestenbaum, B., Sharma, S., Saito, R., Darshi, M., Barding, G., Raftery, D., Ju, W., Kretzler, M., Sharma, K., & de Boer, I. H. (2017). Metabolomics and Gene Expression Analysis Reveal Down-regulation of the Citric Acid (TCA) Cycle in Non-diabetic CKD Patients. *EBioMedicine*, 26, 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.10.027>
- Harris, R. B. (2000). Leptin--much more than a satiety signal. *Annual Review of Nutrition*, 20, 45–75. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.20.1.45>
- Hauck, A. K., & Bernlohr, D. A. (2016). Oxidative stress and lipotoxicity. *Journal of Lipid Research*, 57(11), 1976–1986. <https://doi.org/10.1194/jlr.R066597>
- Heath, D. D., Pruitt, M. A., Brenner, D. E., & Rock, C. L. (2003). Curcumin in plasma and urine: quantitation by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*, 783(1), 287–295. [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(02\)00714-6](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(02)00714-6)
- Hernández-Reséndiz, S., Correa, F., García-Niño, W. R., Buelna-Chontal, M., Roldán, F. J., Ramírez-Camacho, I., Delgado-Toral, C., Carbó, R., Pedraza-Chaverrí, J., Tapia, E., & Zazueta, C. (2015). Cardioprotection by Curcumin Post-Treatment in Rats with Established Chronic Kidney Disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 29(2), 111–120. <https://doi.org/10.1007/s10557-015-6581-x>
- Hostetter, T. H., Olson, J. L., Rennke, H. G., Venkatachalam, M. A., & Brenner, B. M. (1981). Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 241(1), F85–F93. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1981.241.1.F85>
- Hui, Y., Lu, M., Han, Y., Zhou, H., Liu, W., Li, L., & Jin, R. (2017). Resveratrol improves mitochondrial function in the remnant kidney from 5/6 nephrectomized rats. *Acta Histochemica*, 119(4), 392–399. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2017.04.002>
- Hunter, P. M., & Hegele, R. A. (2017). Functional foods and dietary supplements for the management of dyslipidaemia. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(5), 278–288. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.210>
- Illingworth, D. R. (1993). Lipoprotein metabolism. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 22(1), 90–97. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)70173-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(12)70173-7)

- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2022, October 26). *Estadísticas de Defunciones Registradas* 2021. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/EDR/EDR2021_10.pdf
- Instituto Nacional de Salud Pública. (2020, March). *La Enfermedad Renal Crónica en México*. <https://www.insp.mx/avisos/5296-enfermedad-renal-cronica-mexico.html#sup2>
- Jang, H.-S., Noh, M. R., Kim, J., & Padanilam, B. J. (2020). Defective Mitochondrial Fatty Acid Oxidation and Lipotoxicity in Kidney Diseases. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00065>
- Jiménez-Osorio, A. S., García-Niño, W. R., González-Reyes, S., Álvarez-Mejía, A. E., Guerra-León, S., Salazar-Segovia, J., Falcón, I., Montes de Oca-Solano, H., Madero, M., & Pedraza-Chaverri, J. (2016). The Effect of Dietary Supplementation With Curcumin on Redox Status and Nrf2 Activation in Patients With Nondiabetic or Diabetic Proteinuric Chronic Kidney Disease: A Pilot Study. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 26(4), 237–244. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2016.01.013>
- Jiménez-Urbe, A. P., Hernández-Cruz, E. Y., Ramírez-Magaña, K. J., & Pedraza-Chaverri, J. (2021). Involvement of Tricarboxylic Acid Cycle Metabolites in Kidney Diseases. *Biomolecules*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/biom11091259>
- Jin, K., Norris, K., & Vaziri, N. D. (2013). Dysregulation of hepatic fatty acid metabolism in chronic kidney disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 28(2), 313–320. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs350>
- Jin, T.-R. (2018). Curcumin and dietary polyphenol research: beyond drug discovery. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39(5), 779–786. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.179>
- Kang, H. M., Ahn, S. H., Choi, P., Ko, Y.-A., Han, S. H., Chinga, F., Park, A. S. D., Tao, J., Sharma, K., Pullman, J., Bottinger, E. P., Goldberg, I. J., & Susztak, K. (2015). Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nature Medicine*, 21(1), 37–46. <https://doi.org/10.1038/nm.3762>
- Kazancıoğlu, R. (2013). Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney International Supplements*, 3(4), 368–371. <https://doi.org/10.1038/kisup.2013.79>
- Kocaadam, B., & Şanlıer, N. (2017). Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(13), 2889–2895. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077195>
- Kotha, R. R., & Luthria, D. L. (2019). Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules*, 24(16), 2930. <https://doi.org/10.3390/molecules24162930>
- Lestari, M. L. A. D., & Indrayanto, G. (2014). *Curcumin* (pp. 113–204). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800173-8.00003-9>
- Lim, B. J., Yang, H.-C., & Fogo, A. B. (2014). Animal models of regression/progression of kidney disease. *Drug Discovery Today. Disease Models*, 11, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2014.06.003>
- Liu, A., Lou, H., Zhao, L., & Fan, P. (2006). Validated LC/MS/MS assay for curcumin and tetrahydrocurcumin in rat plasma and application to pharmacokinetic study of phospholipid complex of curcumin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 40(3), 720–727. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.09.032>
- Lv, J.-C., & Zhang, L.-X. (2019). Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1165, 3–15. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M.-R., ... Patel, R. S. (2020a). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce

- cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41(1), 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M.-R., ... Patel, R. S. (2020b). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41(1), 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Martínez-Klimova, E., Aparicio-Trejo, O. E., Tapia, E., & Pedraza-Chaverri, J. (2019). Unilateral Ureteral Obstruction as a Model to Investigate Fibrosis-Attenuating Treatments. *Biomolecules*, 9(4), 141. <https://doi.org/10.3390/biom9040141>
- Mirhafez, S. R., Farimani, A. R., Dehhabe, M., Bidkhorri, M., Hariri, M., Ghouchani, B. F., & Abdollahi, F. (2019). Effect of Phytosomal Curcumin on Circulating Levels of Adiponectin and Leptin in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 28, 183–189. <https://doi.org/10.15403/jgld-179>
- Moradi, H., & Vaziri, N. D. (2019). Lipid Disorders Associated with Chronic Kidney Disease and Nephrotic Syndrome. In *Endocrine Disorders in Kidney Disease* (pp. 153–169). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-97765-2_12
- Morales-Martínez, A., Zamorano-Carrillo, A., Montes, S., El-Hafidi, M., Sánchez-Mendoza, A., Soria-Castro, E., Martínez-Lazcano, J. C., Martínez-Gopar, P. E., Ríos, C., & Pérez-Severiano, F. (2021). Rich fatty acids diet of fish and olive oils modifies membrane properties in striatal rat synaptosomes. *Nutritional Neuroscience*, 24(1), 1–12. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1584692>
- Nassir, F., & Ibdah, J. (2014). Role of Mitochondria in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(5), 8713–8742. <https://doi.org/10.3390/ijms15058713>
- Nejati-Koshki, K., Akbarzadeh, A., & Pourhassan-Moghaddam, M. (2014). Curcumin inhibits leptin gene expression and secretion in breast cancer cells by estrogen receptors. *Cancer Cell International*, 14, 66. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-14-66>
- Nguyen, P., Leray, V., Diez, M., Serisier, S., Bloc'h, J. Le, Siliart, B., & Dumon, H. (2008). Liver lipid metabolism. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 92(3), 272–283. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2007.00752.x>
- Nishi, H., Higashihara, T., & Inagi, R. (2019). Lipotoxicity in kidney, heart, and skeletal muscle dysfunction. *Nutrients*, 11(7), 1–17. <https://doi.org/10.3390/nu11071664>
- Noels, H., Lehrke, M., Vanholder, R., & Jankowski, J. (2021). Lipoproteins and fatty acids in chronic kidney disease: molecular and metabolic alterations. *Nature Reviews. Nephrology*, 17(8), 528–542. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00423-5>
- Okopień, B., Buldak, L., & Bóldys, A. (2017). Fibrates in the management of atherogenic dyslipidemia. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 15(12), 913–921. <https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1408410>
- Pan, M. H., Huang, T. M., & Lin, J. K. (1999). Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 27(4), 486–494.
- Pan, M.-H., Lai, C.-S., Tsai, M.-L., & Ho, C.-T. (2014). Chemoprevention of nonalcoholic fatty liver disease by dietary natural compounds. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58(1), 147–171. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300522>
- Panahi, Y., Ahmadi, Y., Teymouri, M., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2018). Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: A review of cellular and metabolic mechanisms. In *Journal of Cellular Physiology* (Vol. 233, Issue 1, pp. 141–152). J Cell Physiol. <https://doi.org/10.1002/jcp.25756>

- Park, S. J., Garcia, C. V., Shin, G. H., & Kim, J. T. (2018). Improvement of curcuminoid bioaccessibility from turmeric by a nanostructured lipid carrier system. *Food Chemistry*, 251, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.01.071>
- Pivari, F., Mingione, A., Piazzini, G., Ceccarani, C., Ottaviano, E., Brasacchio, C., Dei Cas, M., Vischi, M., Cozzolino, M. G., Fogagnolo, P., Riva, A., Petrangolini, G., Barrea, L., Di Renzo, L., Borghi, E., Signorelli, P., Paroni, R., & Soldati, L. (2022). Curcumin Supplementation (Meriva®) Modulates Inflammation, Lipid Peroxidation and Gut Microbiota Composition in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/nu14010231>
- Pulido-Moran, M., Moreno-Fernandez, J., Ramirez-Tortosa, C., & Ramirez-Tortosa, M. (2016). Curcumin and Health. *Molecules*, 21(3), 264. <https://doi.org/10.3390/molecules21030264>
- Quinlan, C. L., Perevoshchikova, I. V., Hey-Mogensen, M., Orr, A. L., & Brand, M. D. (2013). Sites of reactive oxygen species generation by mitochondria oxidizing different substrates. *Redox Biology*, 1(1), 304–312. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.04.005>
- Rosenstein, K., & Tannock, L. R. (2012). KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *American Journal of Kidney Diseases*, 60(5), 850–886. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.005>
- Salarolli, R. T., Alvarenga, L., Cardozo, L. F. M. F., Teixeira, K. T. R., de S G Moreira, L., Lima, J. D., Rodrigues, S. D., Nakao, L. S., Fouque, D., & Mafra, D. (2021). Can curcumin supplementation reduce plasma levels of gut-derived uremic toxins in hemodialysis patients? A pilot randomized, double-blind, controlled study. *International Urology and Nephrology*, 53(6), 1231–1238. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02760-z>
- Sánchez-Lozada, L. G., Tapia, E., Soto, V., Ávila-Casado, C., Franco, M., Wessale, J. L., Zhao, L., & Johnson, R. J. (2008). Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia. *Nephron - Physiology*, 108(4), 69–78. <https://doi.org/10.1159/000127837>
- Scazzocchio, B., Minghetti, L., & D'Archivio, M. (2020). Interaction between Gut Microbiota and Curcumin: A New Key of Understanding for the Health Effects of Curcumin. *Nutrients*, 12(9), 2499. <https://doi.org/10.3390/nu12092499>
- Shin, G. H., Chung, S. K., Kim, J. T., Joung, H. J., & Park, H. J. (2013). Preparation of Chitosan-Coated Nanoliposomes for Improving the Mucoadhesive Property of Curcumin Using the Ethanol Injection Method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(46), 11119–11126. <https://doi.org/10.1021/jf4035404>
- Shing, C. M., Adams, M. J., Fassett, R. G., & Coombes, J. S. (2011). Nutritional compounds influence tissue factor expression and inflammation of chronic kidney disease patients in vitro. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 27(9), 967–972. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.10.014>
- Soetikno, V., Sari, F. R., Lakshmanan, A. P., Arumugam, S., Harima, M., Suzuki, K., Kawachi, H., & Watanabe, K. (2013). Curcumin alleviates oxidative stress, inflammation, and renal fibrosis in remnant kidney through the Nrf2-keap1 pathway. *Molecular Nutrition and Food Research*, 57(9), 1649–1659. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200540>
- Stadler, K., Goldberg, I. J., & Susztak, K. (2015). The Evolving Understanding of the Contribution of Lipid Metabolism to Diabetic Kidney Disease. *Current Diabetes Reports*, 15(7), 40. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0611-8>
- Stallons, L. J., Whitaker, R. M., & Schnellmann, R. G. (2014). Suppressed mitochondrial biogenesis in folic acid-induced acute kidney injury and early fibrosis. *Toxicology Letters*, 224(3), 326–332. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.014>
- Stohs, S. J., Chen, O., Ray, S. D., Ji, J., Bucci, L. R., & Preuss, H. G. (2020). Highly Bioavailable Forms of Curcumin and Promising Avenues for Curcumin-Based Research and Application: A Review. *Molecules*, 25(6), 1397. <https://doi.org/10.3390/molecules25061397>

- Tamayo-y Orozco JA, L.-Q. H. (2016). La enfermedad renal crónica en México. Hacia una política nacional para enfrentarla. *México: Academia Nacional de Medicina de México*. https://www.anmm.org.mx/publicaciones/ultimas_publicaciones/ENF-RENAL.pdf
- Tan, R.-Z., Zhong, X., Li, J.-C., Zhang, Y.-W., Yan, Y., Liao, Y., Wen, D., Diao, H., Wang, L., & Shen, H.-C. (2019). An optimized 5/6 nephrectomy mouse model based on unilateral kidney ligation and its application in renal fibrosis research. *Renal Failure*, 41(1), 555–566. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1627220>
- Tang, Y., Zheng, S., & Chen, A. (2009). Curcumin eliminates leptin's effects on hepatic stellate cell activation via interrupting leptin signaling. *Endocrinology*, 150(7), 3011–3020. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1601>
- Tannenbaum, J., Purkerson, M. L., & Klahr, S. (1983). Effect of unilateral ureteral obstruction on metabolism of renal lipids in the rat. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 245(2), F254–F262. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1983.245.2.F254>
- Tapia, E., García-Arroyo, F., Silverio, O., Rodríguez-Alcocer, A. N., Jiménez-Flores, A. B., Cristobal, M., Arellano, A. S., Soto, V., Osorio-Alonso, H., Molina-Jijón, E., Pedraza-Chaverri, J., & Sanchez-Lozada, L. G. (2016). Mycophenolate mofetil and curcumin provide comparable therapeutic benefit in experimental chronic kidney disease: role of Nrf2-Keap1 and renal dopamine pathways. *Free Radical Research*, 50(7), 781–792. <https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1174776>
- Tapia, E., Sánchez-Lozada, L. G., García-Niño, W. R., García, E., Cerecedo, A., García-Arroyo, F. E., Osorio, H., Arellano, A., Cristóbal-García, M., Loredó, M. L., Molina-Jijón, E., Hernández-Damián, J., Negrette-Guzmán, M., Zazueta, C., Huerta-Yepez, S., Reyes, J. L., Madero, M., & Pedraza-Chaverri, J. (2014). Curcumin prevents maleate-induced nephrotoxicity: Relation to hemodynamic alterations, oxidative stress, mitochondrial oxygen consumption and activity of respiratory complex I. *Free Radical Research*, 48(11), 1342–1354. <https://doi.org/10.3109/10715762.2014.954109>
- Tapia, E., Soto, V., Ortiz-Vega, K. M., Zarco-Márquez, G., Molina-Jijón, E., Cristóbal-García, M., Santamaría, J., García-Niño, W. R., Correa, F., Zazueta, C., & Pedraza-Chaverri, J. (2012). Curcumin induces Nrf2 nuclear translocation and prevents glomerular hypertension, hyperfiltration, oxidant stress, and the decrease in antioxidant enzymes in 5/6 nephrectomized rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/269039>
- Tapia, E., Zatarain-Barrón, Z. L., Hernández-Pando, R., Zarco-Márquez, G., Molina-Jijón, E., Cristóbal-García, M., Santamaría, J., & Pedraza-Chaverri, J. (2013). Curcumin reverses glomerular hemodynamic alterations and oxidant stress in 5/6 nephrectomized rats. *Phytomedicine*, 20(3–4), 359–366. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.11.014>
- Tejada, S., Manayi, A., Daglia, M., F. Nabavi, S., Sureda, A., Hajheydari, Z., Gortzi, O., Pazoki-Toroudi, H., & M. Nabavi, S. (2016). Wound Healing Effects of Curcumin: A Short Review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 17(11), 1002–1007. <https://doi.org/10.2174/1389201017666160721123109>
- Tønnesen, H. H., Måsson, M., & Loftsson, T. (2002). Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability. *International Journal of Pharmaceutics*, 244(1–2), 127–135. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00323-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00323-X)
- Trujillo, J., Chirino, Y. I., Molina-Jijón, E., Andérica-Romero, A. C., Tapia, E., & Pedraza-Chaverri, J. (2013). Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox Biology*, 1(1), 448–456. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.09.003>
- Vaziri, N. D. (2010). Lipotoxicity and Impaired High Density Lipoprotein-Mediated Reverse Cholesterol Transport in Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*, 20(5), S35–S43. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2010.05.010>

- Vaziri, N. D. (2014). Role of dyslipidemia in impairment of energy metabolism, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology*, 18(2), 265–268. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0847-z>
- Vaziri, N. D., Kim, C. H., Dang, B., Zhan, C.-D., & Liang, K. (2004). Downregulation of hepatic acyl-CoA:diglycerol acyltransferase in chronic renal failure. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 287(1), F90-4. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00358.2003>
- Wang, D., Yang, Y., Zou, X., Zheng, Z., & Zhang, J. (2020). Curcumin ameliorates CKD-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress through inhibiting GSK-3 β activity. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 83, 108404. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108404>
- Wang, X., Jiang, Y., Wang, Y.-W., Huang, M.-T., Ho, C.-T., & Huang, Q. (2008). Enhancing anti-inflammation activity of curcumin through O/W nanoemulsions. *Food Chemistry*, 108(2), 419–424. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.10.086>
- Yang, H.-C., Zuo, Y., & Fogo, A. B. (2010). Models of chronic kidney disease. *Drug Discovery Today. Disease Models*, 7(1–2), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2010.08.002>
- Yang, J., Zou, J., Mai, H., Hong, T., Liu, H., & Feng, D. (2023). Curcumin protects against high-fat diet-induced nonalcoholic simple fatty liver by inhibiting intestinal and hepatic NPC1L1 expression via down-regulation of SREBP-2/HNF1 α pathway in hamsters. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 119, 109403. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109403>
- YUAN, H., KUANG, S., ZHENG, X., LING, H., YANG, Y.-B., YAN, P.-K., LI, K., & LIAO, D.-F. (2008). Curcumin inhibits cellular cholesterol accumulation by regulating SREBP-1/caveolin-1 signaling pathway in vascular smooth muscle cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, 29(5), 555–563. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00783.x>
- Zhao, H., Liu, Y., Liu, Z., Tang, D., Chen, X., Chen, Y., Zhou, R., Chen, S., & Niu, H. (2017). Role of mitochondrial dysfunction in renal fibrosis promoted by hypochlorite-modified albumin in a remnant kidney model and protective effects of antioxidant peptide SS-31. *European Journal of Pharmacology*, 804, 57–67. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.03.037>
- Zingg, J.-M., Hasan, S. T., & Meydani, M. (2013). Molecular mechanisms of hypolipidemic effects of curcumin. *BioFactors (Oxford, England)*, 39(1), 101–121. <https://doi.org/10.1002/biof.1072>