

Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Química

Programa de Posgrado en Alimentos del Centro de la República (PROPAC)

Alimentación alta en grasa saturada durante etapas tempranas de crecimiento como factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones renales

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de MAESTRO EN CIENCIA Y **TECNOLOGÍA DE ALIMENTOS**

Presenta

L.N. Héctor Alejandro Barajas Vega

Dirigido por

Dra. Rosalía Reynoso Camacho

SINODALES

Dra. Rosalía Reynoso Camacho
Presidente

Dr. Luis Miguel Salgado Rodriguez
Secretario

Dra. Maria Guadalupe Loarca Piña
Vocal

Dra. Olga Patricia Garcia Obregón
Suplente

Dra. Minerva Ramos Gómez
Suplente

Q.B. Magali E. Aguilar Ortíz
Director de la Facultad de Química

Firma

Firma

Firma

Firma

Firma

Dr. Luis Gerardo Hernández Sandoval
Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Septiembre, 2010
México

Resumen

La obesidad es un grave problema de salud pública que afecta por igual a niños y adultos, y la principal causa de alteraciones fisiológicas y metabólicas como resistencia a la insulina, diabetes y alteraciones renales. El consumo elevado de grasa saturada es un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad y sus complicaciones, sin embargo, no existe evidencia del efecto de los niveles reportados de consumo por la población infantil mexicana en etapas tempranas de crecimiento. Con el objetivo de determinar el efecto de una alimentación alta en grasa saturada durante etapas tempranas de crecimiento como factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones renales, se sometieron ratas Sprague-Dawley macho recién destetadas a una alimentación alta en grasa saturada (23.7%) (n=12) y a una alimentación normal (n=6) durante 12 semanas. Durante el estudio se registró y cuantificó el consumo de grasa saturada, peso corporal, almacenamiento de grasa en la zona visceral, presión arterial, curva de tolerancia a la glucosa (CTG), concentraciones séricas de creatinina, insulina, adiponectina, proteína C reactiva (CRP), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), perfil de lípidos, concentraciones urinarias de creatina y proteína total, así mismo se determinó el modelo homeostático (HOMA) y la tasa de filtración glomerular. Las ratas que recibieron la dieta alta en grasa saturada presentaron mayor ganancia de peso (394 vs 362 gramos; $p<0.05$) y almacenamiento de tejido adiposo (9 vs 3 gramos), concentraciones elevadas de CRP (999.8 vs 793.5 $\mu\text{g/ml}$; $p<0.05$) y menores niveles de adiponectina (17 vs 19 $\mu\text{g/mL}$; $p<0.05$), comparadas con el grupo control. Por otro lado, aunque los niveles basales de glucosa fueron normales (79.2 vs 82.5 mg/dL), se presentaron mayores concentraciones de insulina (32.2 vs 18.18 $\mu\text{U/mL}$; $p<0.05$) y una intolerancia a la glucosa a los 120 minutos (116 vs 94.5 mg/dL; $p<0.05$) en la CTG, y al realizar el HOMA (6.5 vs 3.7; $p<0.05$) se comprobó la resistencia a la insulina. Además, como evidencia de alteración renal se observó una elevada excreción de proteína por el riñón (0.94 vs 0.41 gramos/12 horas; $p<0.05$), y una menor tasa de filtración glomerular (1.3 vs 3.44 mL/minuto; $p<0.05$). Así mismo, se determinó un perfil de expresión genética en el riñón, demostrando que el daño renal encontrado se produce por efectos apoptóticos y no por inflamación. Como conclusión, el consumo de grasa saturada en etapas tempranas de crecimiento induce alteraciones metabólicas que conducen al desarrollo de daño renal.

Palabras clave: (Grasa saturada, resistencia a la insulina, daño renal, Obesidad.)

Summary

Obesity is a serious public health problem that affects both children and adults, and is the main causes of physiological and metabolic disorders such as resistance to insulin, diabetes and kidney disorders. High intake of saturated fat is a risk factor for the development of obesity and its complications; however, there is no evidence of the effect of the reported levels of consumption by Mexican children in early stages of growth. In order to determine the effect of a diet high in saturated fat during the early stages of growth as a risk to develop kidney disorders, newly weaned male Sprague-Dawley rats were fed a diet high in saturated fat (23.7%) (n = 12) and a normal diet (n = 6) for 12 weeks. Data registered and quantified during the study were consumption of saturated fat, body weight, fat accumulation in the visceral area, blood pressure, glucose tolerance curves (GTC), serum creatinine concentration, insulin, adiponectin, concentration C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), lipids, urinary creatine and total protein concentration. Likewise, homeostatic model (HOMA) and glomerular filtration rate were determined. Rats that received the diet high in saturated fat showed greater weight gain (394 vs. 362 g; $p < 0.05$) and adipose tissue storage (9 vs. 3 g), higher concentrations of CRP (999.8 vs. 793.5 $\mu\text{g/ml}$; $p < 0.05$) and lower levels of Adiponectin (17 vs. 19 $\mu\text{g/mL}$; $p < 0.05$) as compared to the control group. On the other hand, although the basal levels of glucose were found normal (79.2 vs. 82.5 mg/dL), insulin was present in greater concentration (32.2 vs 18.18 $\mu\text{U/mL}$; $p < 0.05$) and glucose intolerance at 120 minutes (116 vs 94.5 mg/dL; $p < 0.05$) for GTC, upon application of HOMA (6.5 vs 3.7; $p < 0.05$) insulin resistance was confirmed. Additionally, evidence of kidney disorder was high protein excretion (0.94 vs. 0.41 grams / 12 hours; $p < 0.05$), and a lower glomerular filtration rate (1.3 vs 3.44 ml/minute; $p < 0.05$). Similarly, a gene expression profile was determined for the kidney, demonstrating that kidney damage occurs by apoptotic effects and not be inflammation. In conclusion, saturated fat in early stages of growth induced metabolic disorders that lead to the development of kidney damage.

Keywords: (saturated fat, kidney damage, insulin resistance, obesity).

Dedicatorias

Con cariño y amor, a mis Padres

Regina Vega y Ramón Barajas, por ser los pilares de los logros obtenidos y quienes han formado de mí lo que soy. Gracias por todo el apoyo, esfuerzo, sacrificio, dedicación, cuidados y sabios consejos que a lo largo de la vida me han brindado.

A mis hermanos Oscar, Car y Celi por ser una parte esencial de mi vida. Gracias por el apoyo, cariño y consejos que me han motivado para lograr mis objetivos.

A Jazmín Nieves. Gracias por tus consejos, amor, cariño, apoyo y comprensión que han sido y son parte fundamental en mi vida para lograr mis objetivos.

A la familia Serafín Vega, por su importante apoyo, cariño, y buenos consejos y gracias por estar a mi lado en las buenas y en las malas.

Abuelos, tíos, primos, sobrinos por todo el apoyo, cariño y buenos consejos.

¡Los Amo!
¡Gracias por existir!

Agradecimientos

A la Dra. Rosalía Reynoso, por darme la oportunidad de ingresar a trabajar en sus líneas de investigación. Su apoyo y amistad que hicieron de mi estancia en el PROPAC un verdadero aprendizaje.

A mis sinodales, Dr. Luis Miguel Salgado, Dra. Minerva Ramos, Dra. Olga García, Dra. Loarca. Muchas gracias por compartir sus conocimientos para la realización de este trabajo, además de formar un gran equipo de trabajo y amistad.

A todos los integrantes y amigos del laboratorio de Bioquímica Molecular, por compartir experiencias, conocimientos, pero más importante aún, por su valiosa amistad. Consuelo, Viri, Estefanía, Iván, Irais, Diego, Yuliana, Anita, Sara, Erika, a todos ustedes muchas gracias.

Agradezco a todos mis amigos que directa o indirectamente participaron en la realización de este trabajo y fueron parte importante durante toda la maestría. Jesús, Jorge, Fátima, Martha, Elisa, Marcelo, Bety, Vanessa, Tess, Julio muchas gracias por su amistad.

Un agradecimiento especial a Karol Carrillo del Instituto Nacional de Medicina Genómica, por su apoyo técnico en la realización del microarreglo.

ÍNDICE

RESUMEN	I
SUMMARY	II
DEDICATORIAS	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ÍNDICE	V
ÍNDICE DE CUADROS	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
2.1 Obesidad	2
2.1.1 Prevalencia en México	2
2.1.2 Etiología de la obesidad	3
2.1.2.1 Factores genéticos	3
2.1.2.2 Factores ambientales	4
2.1.2.2.1 Patrón alimentario en México	5
2.2 Obesidad e inflamación	7
2.2.1 Adiposidad	7
2.2.2 Inflamación crónica	8
2.2.2.1 Citocinas proinflamatorias	8
2.2.2.1.1 Factor de necrosis tumoral alfa	8
2.2.2.1.2 Interleucina 6	9
2.2.2.2 Proteínas de fase aguda	10
2.2.2.2.1 Proteína C reactiva	10
2.2.2.3 Moléculas antiinflamatorias	11
2.2.2.3.1 Adiponectina	11
2.3 Alteraciones metabólicas de la obesidad	11
2.3.1 Metabolismo de glucosa	12
2.3.2 Resistencia a la insulina	13
2.3.3 Obesidad y resistencia a la insulina	13
2.4 Anatomía y fisiología renal	14

2.4.1 Alteración renal	15
2.4.2 Obesidad y riñón	16
2.4.3 Pruebas diagnóstico de enfermedad renal.....	16
III. JUSTIFICACIÓN.....	17
IV. HIPÓTESIS.....	18
V. OBJETIVOS	19
5.1 Objetivo general.....	19
5.2 Objetivos particulares	19
VI. METODOLOGÍA.....	20
6.1 Características del modelo animal	20
6.2 Grupos experimentales	20
6.3 Determinaciones fisiológicas <i>in vivo</i>	21
6.3.1 Determinación de glucosa en ayuno	22
6.3.2 Determinación de la curva de tolerancia a la glucosa	22
6.3.3 Presión arterial	22
6.4 Sacrificio y obtención de muestras biológicas	23
6.4.1 Orina	23
6.4.2 Sangre.....	23
6.4.3 Riñón.....	23
6.5 Determinaciones bioquímicas séricas.....	24
6.5.1 Perfil de lípidos.....	24
6.5.2 Insulina.....	24
6.5.3 Creatinina.....	24
6.5.4 Moléculas inflamatorias.....	24
6.6 Determinaciones bioquímicas en orina	25
6.6.1 Proteína total.....	25
6.6.2 Creatinina	25
6.7 Nivel de expresión de los genes que codifican para proteína C reactiva, VCAM-1 e ICAM-1 en riñón.....	25
6.8 Perfil de expresión génica diferencial en riñón.	26
6.9 Análisis estadístico	27
VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28

7.1 Consumo de grasa saturada.....	28
7.2 Efecto del consumo de grasa saturada sobre la ingesta de alimento y energía en ratas Sprague- Dawley.	29
7.3 Efecto del consumo de grasa saturada sobre la ganancia de peso.....	31
7.4 Almacenamiento de tejido adiposo visceral por efecto del consumo de grasa saturada.....	32
7.5 Efecto del consumo de grasa saturada sobre el desarrollo de alteraciones cardiovasculares.....	34
7.5.1 Efecto del consumo de grasa saturada sobre la presión arterial.....	35
7.5.2 Efecto del consumo de grasa saturada sobre el perfil de lípidos.	36
7.6 Efecto del consumo de grasa saturada sobre el metabolismo de glucosa.	37
7.7 Efecto del consumo de grasa saturada sobre la función renal	42
7.8 Efecto del consumo de grasa saturada sobre el ambiente inflamatorio.	45
7.8.1 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).	46
7.8.2 Adiponectina	47
7.8.3 Proteína C reactiva.....	49
7.9 Efecto del consumo de grasa saturada sobre el perfil de expresión genética en el riñón.	52
VIII. CONCLUSIONES	62
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

ÍNDICE DE CUADROS

1. Composición nutrimental de las dietas utilizadas en el modelo.....	21
2. Condiciones para la reacción en cadena de la polimerasa.	26
3. Perfil de lípidos en ratas alimentadas con dieta alta en grasa saturada y normal.	37
4. Perfil de expresión genética diferencial en riñón por efecto de la grasa saturada.	54

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil en México.	3
2. Factores involucrados en el desarrollo de la obesidad.....	4
3. Cambio porcentual del consumo de alimentos en México, según la ENIGH.....	6
4. Efecto del factor de necrosis tumoral alfa, sobre la señalización de la insulina.	9
5. Regulación del metabolismo de glucosa por acción de la insulina.....	12
6. Anatomía y fisiología renal.	15
7. Consumo de grasa saturada por ratas Sprague-Dawley en diferentes etapas de crecimiento.	29
8. Efecto de la dieta alta en grasa saturada sobre el consumo de alimento. ...	30
9. Efecto del consumo de grasa saturada sobre la ingesta energética.	31
10. Ganancia de peso corporal por efecto del consumo de grasa saturada. ...	32
11. Almacenamiento de tejido adiposo visceral en ratas Sprague-Dawley.	34
12. Presión arterial sistólica y diastólica de ratas en etapas tempranas de crecimiento.	36
13. Concentraciones de glucosa en ayuno de ratas en etapas tempranas de crecimiento.	38
14. Efecto del consumo de grasa saturada sobre el comportamiento de los niveles plasmáticos de glucosa a través del tiempo.	39
15. Efecto del consumo de grasa saturada sobre las concentraciones plasmáticas de insulina.	41
16. Efecto del consumo de grasa saturada sobre el modelo homeostático (HOMA).	42
17. Efecto del consumo de grasa saturada sobre la excreción de proteína urinaria.	44
18. Efecto del consumo de grasa saturada sobre las concentraciones de creatinina y la tasa de filtración glomerular.	45
19. Efecto del consumo de grasa saturada sobre las concentraciones plasmáticas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).	46
20. Efecto del consumo de grasa saturada sobre las concentraciones plasmáticas de adiponectina.	48

21. Efecto del consumo de grasa saturada sobre las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva.	50
22. Nivel de expresión de proteína C reactiva.....	51
23. Nivel de expresión genética de molécula de adhesión vascular-1 en el riñón.	57

I. INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil es actualmente el problema de salud pública más importante en nuestro país, debido al rápido incremento de su prevalencia en los últimos años. A causa de los cambios en el estilo de vida de la población, evidenciados por malos hábitos de alimentación y una baja actividad física. Los últimos datos reportados por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición indican que un 26% de los niños y niñas entre los 5 y los 11 años de edad presenta sobrepeso u obesidad (ENSANUT, 2006).

La obesidad como tal, es un factor de riesgo para el desarrollo de diversas alteraciones metabólicas. Diversos estudios con población infantil han demostrado que un consumo elevado de grasas y carbohidratos simples conducen al desarrollo de obesidad y sus complicaciones metabólicas como hipertensión, dislipidemias y resistencia a la insulina (Perichart *et al.*, 2007). El tejido adiposo juega un papel fundamental en el desarrollo de estas alteraciones, el cual ha sido reconocido como un órgano endocrino metabólicamente activo, debido a su capacidad de producir y secretar proteínas capaces de modular procesos metabólicos y fisiológicos. Por lo tanto, cuando existen niveles elevados de adiposidad en el organismo la producción de dichas proteínas se ve alterada, generando un ambiente inflamatorio de bajo grado. Esta condición desencadena la activación de diferentes vías de señalización inflamatorias, que afectan de manera gradual la función de diferentes tejidos como el hígado, músculo, endotelio y riñón, produciendo resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial. Sin embargo, existe poca evidencia sobre el desarrollo de alteraciones renales.

Debido al elevado consumo de grasa, principalmente saturada por la población infantil en México, y a que las principales enfermedades de riesgo detectadas en este grupo son cardiovasculares y diabetes, es de interés identificar si el daño renal podría también presentarse en etapas tempranas de crecimiento. Por lo tanto, en este trabajo se evaluó el efecto de una dieta alta en grasa saturada con un perfil similar al consumido por la población mexicana, sobre el riesgo a desarrollar alteraciones renales.

II. ANTECEDENTES

2.1 Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por un almacenamiento en exceso de tejido adiposo en el organismo, causada por un desequilibrio en el balance de energía (ingesta y el gasto energético) de un individuo (Rippe *et al.*, 1998; Trayhurn *et al.*, 2005a; Secretaría de Salud, 2006; Luchsinger, 2008; OMS, 2009a).

2.1.1 Prevalencia en México

A nivel mundial cada año mueren alrededor de 2.6 millones de personas adultas como consecuencia de alteraciones generadas por la obesidad. En la población mexicana la prevalencia de esta patología ha alcanzado cifras alarmantes entre 10 - 26% en la infancia, 30 - 40% en la adolescencia y 60 - 70% en adultos entre los 30 y 60 años de edad (ENSANUT, 2006; OMS 2009a).

De forma alarmantemente durante los años 1999 y 2006, la prevalencia de sobrepeso y obesidad mostró un incremento del 18.6% al 26% en niños y niñas de 5 a 11 años de edad, lo que representa un incremento real del 40% en éste periodo (Figura 1). Por lo que actualmente, nuestro país ocupa el primer lugar en prevalencia de obesidad infantil y mas preocupante aún es que dicha población es la más susceptible para desarrollar las complicaciones de la obesidad en edades tempranas y en la vida adulta (ENSANUT, 2006).

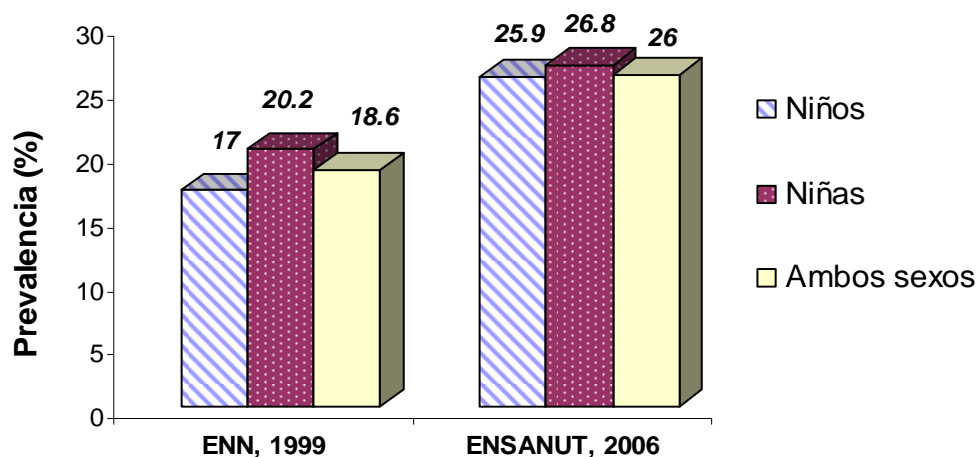


Figura 1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil en México. Incremento de la prevalencia de obesidad infantil entre los años 1999 y 2006 según la Encuesta Nacional de Nutrición (ENN) 1999, y la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006.

2.1.2 Etiología de la obesidad

El balance energético que determina la composición corporal de un individuo, es regulado principalmente por la interacción de factores genéticos y ambientales (Rosenbaum *et al.*, 1997; Kopelan *et al.*, 2000; Martí *et al.*, 2001).

2.1.2.1 Factores genéticos

La programación genética que regula el peso y la composición corporal, se lleva a cabo desde etapas iniciales de la vida. Durante la gestación los factores ambientales juegan un rol importante sobre la programación genética del feto y la aparición de obesidad en etapas posteriores de vida. El tipo de alimentación y el estado de salud y nutrición de la madre, son determinantes en dicha programación. Evidencias recientes demuestran que la presencia de obesidad, diabetes o una alimentación no balanceada (baja en proteínas y/o alta en carbohidratos o grasas) en la madre, conllevan al desarrollo de alteraciones anatómicas y metabólicas en el producto, lo que favorece el

desarrollo de obesidad (Kopelan *et al.*, 2000; Martínez *et al.*, 2002; Secretaría de Salud, 2006; Wells *et al.*, 2007; Srinivasa *et al.*, 2008).

2.1.2.2 Factores ambientales

Posterior a la programación genética, los factores ambientales que participan en el desarrollo de la obesidad están determinados por el estilo de vida del individuo. Durante las últimas décadas el estilo de vida de la población mexicana se ha visto modificado gracias a los avances tecnológicos y cambios demográficos, que han favorecido el sedentarismo (uso de vehículos y aparatos electrónicos) y la ingesta de alimentos densamente energéticos (altos en grasas, bajos en fibra, bebidas azucaradas, aceites y carbohidratos simples) (Figura 2), modificaciones que han llevado al incremento de la prevalencia de obesidad y alteraciones metabólicas (Barquera *et al.*, 2005, 2007; ENSANUT, 2006; Prentice, 2006; Sanabria-Ferrand *et al.*, 2007; OMS, 2009b).

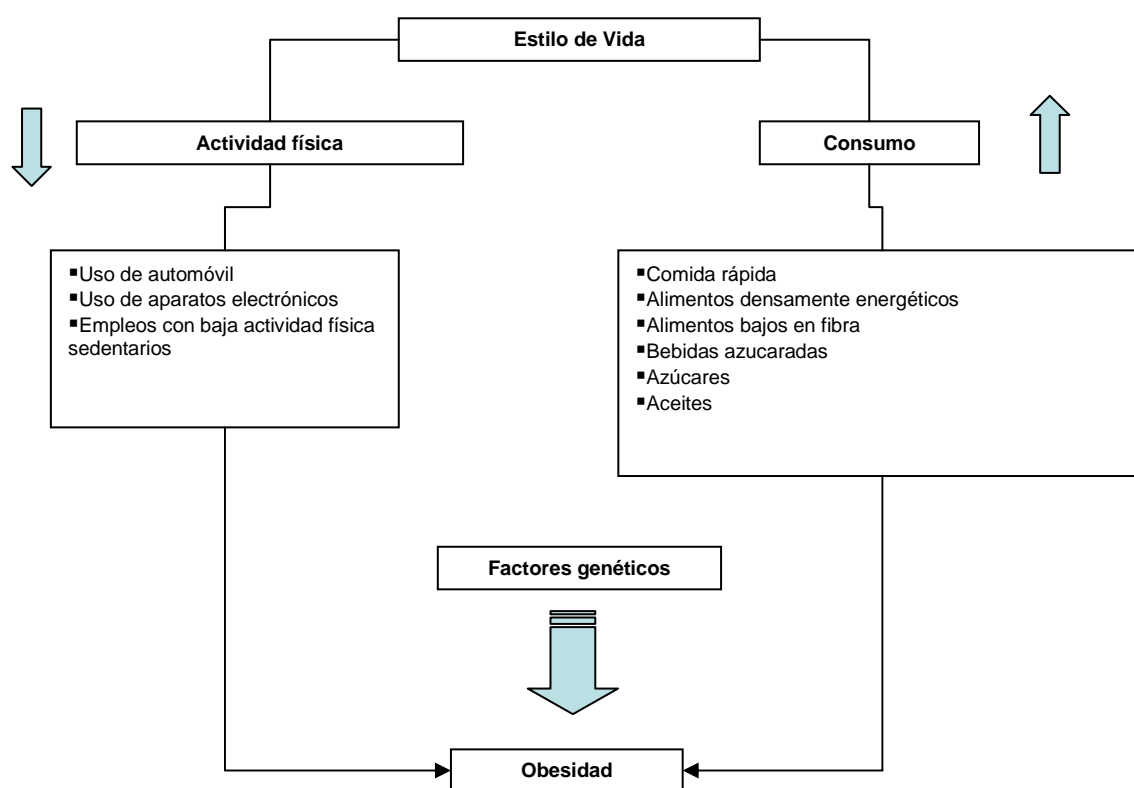


Figura 2. Factores involucrados en el desarrollo de la obesidad.

2.1.2.2.1 Patrón alimentario en México

El patrón alimentario mexicano se había caracterizado por el consumo de productos tradicionales asociados con hábitos y cultura como el maíz y el frijol. Sin embargo, durante los últimos años se han mostrado cambios en el tipo de alimentación pasando de una dieta tradicional o rural a una dieta altamente industrializada, cambios que han desencadenado repercusiones en el estado de nutrición y salud de la población (Barquera *et al.*, 2005).

Las encuestas nacionales de ingresos y gastos de los hogares (ENIGH) de 1984 y 1998, han elucidado los principales cambios en la alimentación que se llevaron a cabo en este periodo, como se muestra en la figura 3.

Por un lado, el consumo de proteínas de origen animal sufrió una disminución del 7%, ya que en 1984 del gasto destinado a la compra de alimentos por las familias mexicanas el 52% era para carnes y productos lácteos, ocupando el primer lugar de consumo. Sin embargo, para 1998 dicho gasto disminuyó al 44.6%. La diferencia de precio en los diferentes tipos de carnes condujo a que los estratos socioeconómicos bajos cambiarán el consumo de carne de bovino por avícola, mientras que en los estratos medio y alto hubo un incremento en el consumo de embutidos (Barquera *et al.*, 2005).

Una de las principales fuentes de energía son los carbohidratos, grupo de alimentos en el que se observó un incremento en su consumo durante el periodo mencionado, debido principalmente al incremento en la variedad de cereales procesados e industrializados disponibles en el mercado. El maíz (tortilla) es el cereal de mayor consumo entre las familias mexicanas, ya que el gasto destinado para este producto fue de 5.3% en 1984 y de 8.2% en 1998. Cabe mencionar que, entre los hogares de menores ingresos se sustituye el consumo de algunos productos con mayor valor nutritivo por el de tortilla. Por su parte, en el caso de las frutas y verduras de mayor consumo, se ha mostrado también una disminución paulatina en su consumo a pesar de que representa el 50% del gasto familiar (Barquera *et al.*, 2005).

Dentro del consumo de carbohidratos, se encontró un incremento del 50% en el nivel de consumo de carbohidratos refinados en este mismo periodo. Dentro de estos productos el refresco, ocupa un lugar importante en la alimentación en algunos sectores de la población, debido a que su consumo incrementó en un 40%. Lo que colocó a México en el primer lugar mundial per cápita en consumo de este tipo de bebidas azucaradas, con alrededor de 160 litros por año (Barquera *et al.*, 2005).

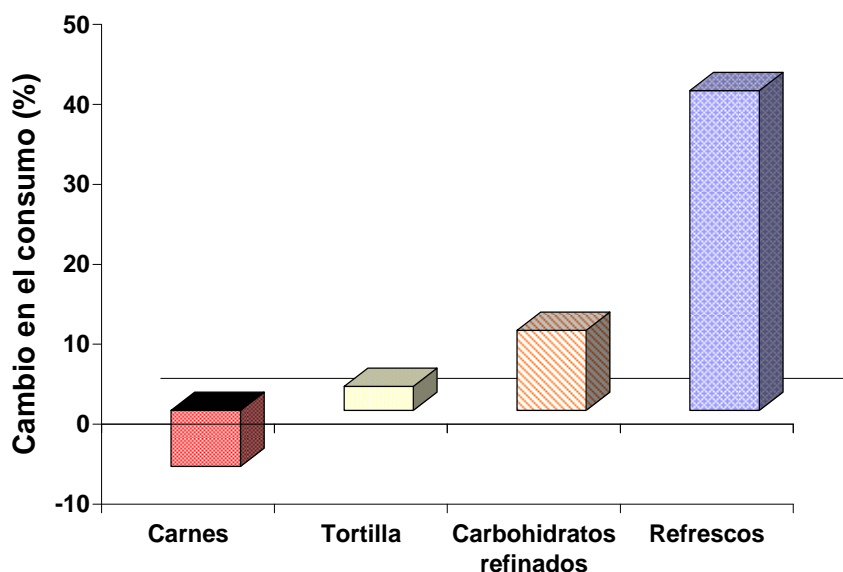


Figura 3. Cambio porcentual del consumo de alimentos en México, según la ENIGH. Dichos valores representan el nivel de cambios en el consumo de alimentos entre los años 1984 y 1998. Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos de los Hogares (ENIGH).

Por otro lado, la ENSANUT (2006) reporta que la ingesta de grasas en la población adulta es de entre el 20 y 35% del consumo diario de energía. Este nivel de consumo se considera normal de acuerdo a la ingesta diaria recomendada. Sin embargo, el consumo de grasa de tipo saturada es del 18 al 20%, lo que significa un consumo entre un 11 y un 13% por arriba de la ingesta diaria recomendada, la cual es menor al 7%. El consumo de este tipo de grasa saturada es considerado perjudicial a la salud, ya que se encuentra asociado con el desarrollo de obesidad y alteraciones metabólicas (ENSANUT, 2006; Secretaría de Salud, 2009).

Este patrón de consumo se observa incluso en la población infantil, en donde el consumo de grasas es mayor al 35% del consumo diario de energía, encontrando un consumo de grasa saturada mayor al 10%. Lo que representa un consumo superior a las recomendaciones establecidas de este tipo de grasa para dicha población que van del 30-35% de grasa total y menor al 7% de grasa saturada. En estudios con población infantil mexicana, han encontrado que el consumo elevado de grasas y carbohidratos refinados conduce a la aparición de obesidad, alteraciones en el metabolismo de lípidos, resistencia a la insulina, hipertensión arterial en etapas tempranas de crecimiento, predisponiendo además al desarrollo de diabetes mellitus (Perichart *et al.*, 2007; Srinivasan *et al.*, 2008; Colin-Ramirez *et al.*, 2009).

2.2 Obesidad e inflamación

La presencia de obesidad se ha relacionado con la generación de una inflamación de bajo grado, la cual es el principal factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones metabólicas y fisiológicas que deterioran el estado de salud (Cornish *et al.*, 2006).

2.2.1 Adiposidad

EL nivel de adiposidad se encuentra determinado principalmente por el balance entre la síntesis (lipogénesis) y la degradación (lipólisis) de ácidos grasos en el organismo. La lipogénesis abarca el proceso de síntesis y almacenamiento de triglicéridos en hígado y tejido adiposo principalmente (Kersten, 2001). El tejido adiposo se considera como un órgano endocrino metabólicamente activo, ya que es un efector principal de proteínas que regulan positiva o negativamente diferentes procesos fisiológicos y metabólicos (Trayhurn *et al.*, 2001, 2005b y 2006; Luchsinger, 2008).

2.2.2 Inflamación crónica

En un estado de obesidad se incrementa la producción de citocinas proinflamatorias y de proteínas de fase aguda, y se disminuye la producción de moléculas antiinflamatorias. Lo cual da como resultados la generación de una inflamación crónica de bajo grado. Este estado inflamatorio activa diferentes vías de señalización que desencadenan alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, que afectan de manera gradual la funcionalidad de diferentes órganos como el hígado, el músculo y el riñón (Wellen *et al.*, 2003; Jabs *et al.*, 2005; Klimcakova *et al.*, 2006).

2.2.2.1 Citocinas proinflamatorias

La citocinas proinflamatorias son proteínas de bajo peso molecular que tienen efectos pleiotrópicos y participan en diversas funciones biológicas, ya sea inflamatoria o inmune. Así mismo, varias de ellas pueden ejercer su efecto sobre la misma función, manteniendo así un estímulo prolongado. Por lo que es poco probable que la pérdida o neutralización de una citocina pueda interferir o mitigar la inflamación de manera importante. Dentro de las citocinas inflamatorias mas estudiadas encontramos al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6) (Coppack, 2001).

2.2.2.1.1 Factor de necrosis tumoral alfa

El TNF- α es sintetizado en correlación positiva con el nivel de adiposidad, por el tejido adiposo como por células del sistema inmune. Este factor, es capaz de generar cierta resistencia a la insulina, al inducir fosforilaciones en los residuos de serina y treonina del receptor de insulina y, disminuir la expresión del sustrato del receptor de insulina (IRS-1); pasos importantes para una adecuada señalización de la insulina, que genera la translocación de transportadores de glucosa (Glut-4) a la membrana plasmática, permitiendo así la incorporación de glucosa a la célula y su

posterior metabolismo (Figura 4). En cambio tanto en hígado como en riñón hace notar su efecto proinflamatorio, ya que estimula factores de transcripción como NFκB para la expresión y síntesis de otras proteínas como interleucina 6 (IL-6), Proteína C Reactiva, factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) y moléculas de adhesión vasculares (VCAM) e intracelulares (ICAM) generando una inflamación localizada y afectando la funcionalidad del tejido (Fasshauer *et al.*, 2003; Arner, 2005).

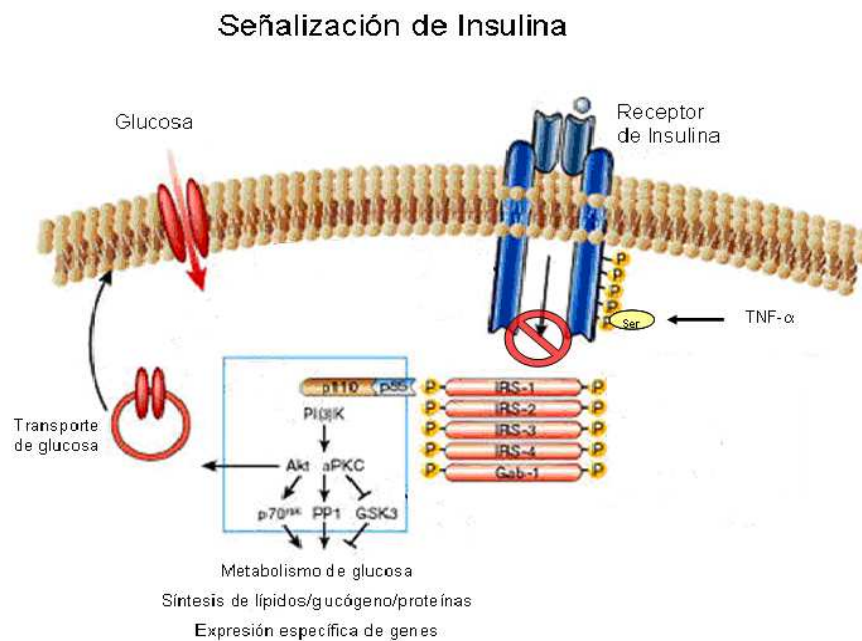


Figura 4. Efecto del factor de necrosis tumoral alfa, sobre la señalización de la insulina. Fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), Cinasa de serina/treonina (Akt/PKB), Cinasa de proteína C (PKC), Fosfatasa de proteína- 1 (PP1), Cinasa de glucógeno sintasa-3 (GSK3).

2.2.2.1.2 Interleucina 6

La IL-6 es una citocina proinflamatoria secretada principalmente por el tejido adiposo y el hígado en correlación positiva con el nivel de adiposidad. Es capaz de inhibir la señalización de la insulina por el mismo mecanismo que el TNF-α. Por otro lado cuando las concentraciones plasmáticas tanto de IL-6 como de TNF-α son elevadas, ejercen efectos sobre el sistema nervioso central suprimiendo el apetito. En adipocitos activa la lipólisis y ésto a su vez a la

proteína cinasa C beta (PKC β), quien por un lado, induce fosforilaciones en residuos de serina y treonina del receptor de insulina (IR) inhibiendo la señalización de la insulina, y por otro lado, activa al factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B), quien induce la expresión de citocinas proinflamatorias en este mismo tejido. Dichas citocinas pueden ser liberadas al plasma e incrementar la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, desarrollando un ambiente inflamatorio de bajo grado, sistémico, que puede afectar la funcionalidad de otros tejidos como el riñón (Gabay *et al.*, 1999; Coppack, 2001; Fasshauer *et al.*, 2003; Arner, 2005; Larter *et al.*, 2006).

2.2.2.2 Proteínas de fase aguda

Estas proteínas son sintetizadas principalmente en el hígado, en respuesta a un ambiente inflamatorio de bajo grado. Además su producción puede ser regulada directamente por componentes de la alimentación (Gabay *et al.*, 1999; Ivashchenko, *et al.*, 2005).

2.2.2.2.1 Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (CRP) es sintetizada principalmente en el hígado, aunque evidencias recientes demuestran que su síntesis se lleva a cabo en otros tejidos como el riñón, las neuronas, el músculo liso y los macrófagos (alveolares y endoteliales), así como en el tejido adiposo en donde su expresión se ve disminuida por acción de la adiponectina (Devaraj *et al.*, 2009). Además, King *et al.* (2003) relacionaron ciertos componentes de la alimentación como la grasa saturada, con niveles elevados de CRP en el plasma.

La CRP es capaz de inducir un incremento en la expresión de moléculas de adhesión y quimiotácticas como: molécula de adhesión intercelular (ICAM), molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1), selectina E y proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), permitiendo la adhesión e infiltración de

monocitos, para su posterior maduración a macrófagos, favoreciendo el desarrollo de aterosclerosis e inflamación endotelial (Osman *et al.*, 2006; Arce-Torres *et al.*, 2008; ; Montecucco *et al.*, 2008; Devaraj *et al.*, 2009). Estos mismos efectos fueron observados por Vaccaro *et al.* (2007) en el riñón, quienes asociaron positivamente las concentraciones de moléculas de adhesión con los niveles plasmáticos de CRP y la presencia de insuficiencia renal.

2.2.2.3 Moléculas antiinflamatorias

El tejido adiposo, es capaz de neutralizar la inflamación de bajo grado por medio de la síntesis de proteínas antiinflamatorias como la adiponectina (Ouchi *et al.*, 2007).

2.2.2.3.1 Adiponectina

La adiponectina es el péptido mayoritariamente secretado por el tejido adiposo bajo condiciones y niveles normales de adiposidad, presentado efectos antiinflamatorios y pleiotrópicos. Mejorando la homeostasis del balance de energía, evitando la acumulación de tejido adiposo al favorecer la oxidación de los ácidos grasos en músculo y tejido adiposo. Además de mejorar la función vascular evitando el desarrollo de alteraciones cardiovasculares. Su síntesis se ve disminuida por efecto de las citocinas TNF- α e IL-6, lo que a su vez se ha relacionado con el desarrollo de alteraciones en la función renal (Estrada *et al.*, 2006; Domínguez, 2007; Magkos *et al.*, 2007).

2.3 Alteraciones metabólicas de la obesidad

El desarrollo de la inflamación de bajo grado causado por la obesidad, se encuentra relacionado positivamente con el desarrollo de alteraciones fisiológicas y metabólicas, que predisponen al desarrollo de resistencia a la

insulina, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular e insuficiencia renal (Baena-Diez *et al.*, 2002).

2.3.1 Metabolismo de glucosa

Durante las condiciones de alimentación o ayuno, la glucosa plasmática en individuos normales tiende a permanecer en un rango de entre 70 y 100 mg/dL. Este control está regulado por el balance entre la absorción de glucosa desde el intestino al plasma, la producción de glucosa endógena y el consumo de glucosa por los tejidos para su metabolización. Proceso en los que la insulina juega un papel importante, ya que desencadena señalizaciones intracelulares que le permiten captación adecuada de glucosa al músculo y al tejido adiposo; además, la insulina inhibe la degradación del glucógeno almacenado en el hígado. Estos efectos actúan como reguladores primarios de las concentraciones plasmáticas de glucosa. Por otro lado, la insulina estimula el crecimiento y diferenciación celular, e induce el almacenamiento de tejido adiposo (lipogénesis), síntesis de glucógeno y de proteínas (Figura 5) (Saltiel *et al.*, 2001).

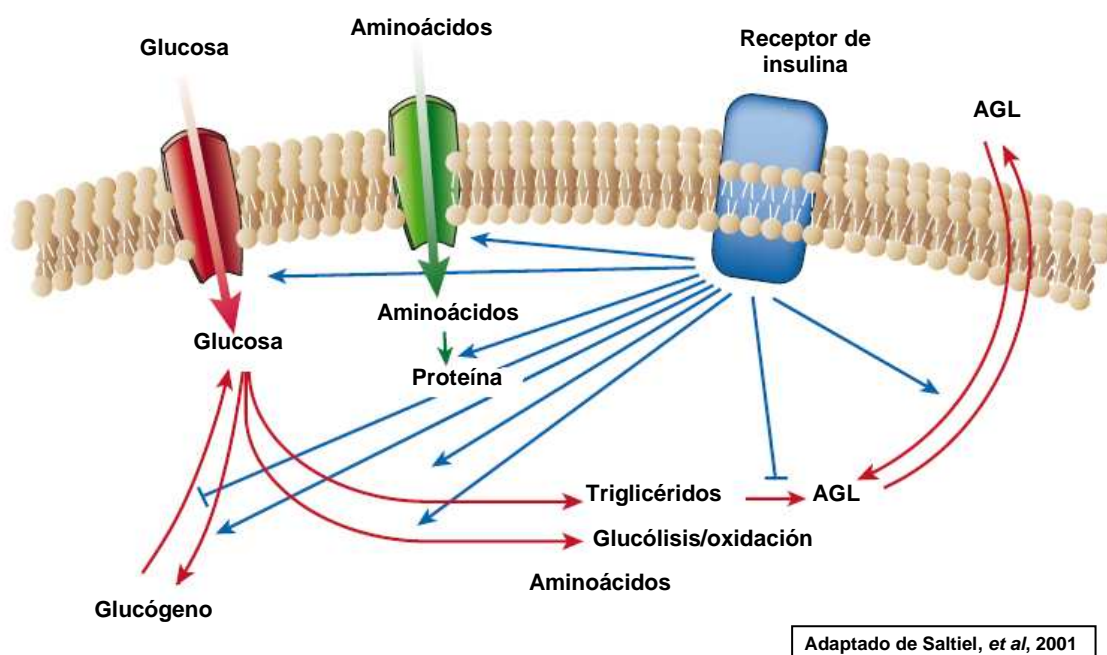


Figura 5. Regulación del metabolismo de glucosa por acción de la insulina. La insulina es una hormona anabólica, que promueve la síntesis y almacenamiento de carbohidratos, lípidos y proteínas, evitando la degradación y liberación a la circulación. La

insulina estimula la carga de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres (AGL) dentro de las células, e incrementa la actividad de las enzimas que catalizan la síntesis de glucógeno, lípidos y proteínas, inhibiendo la actividad o expresión de aquellas que catalizan la degradación.

La insulina es secretada por las células β pancreáticas, en proporción a las concentraciones plasmáticas de glucosa. La glucosa al entrar a las células β pancreáticas se metaboliza incrementando así la concentración de adenosina trifosfato (ATP), cerrándose los canales de potasio generándose la apertura de los canales de calcio, éste estímulo desencadena la secreción de insulina al plasma (Langin, 2001). Sin embargo, cuando existe resistencia a la insulina, el páncreas presenta una sobreproducción de insulina sin lograr reducir las concentraciones de glucosa, lo que desencadena daños en la regulación de dichos procesos (Saltiel *et al.*, 2001).

2.3.2 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es una alteración que se caracteriza por una señalización inadecuada de dicha hormona en el tejido muscular, el adiposo y en el hígado, lo que desencadena una disminución en la captación de glucosa por los tejidos sensibles a esta, y a una inadecuada inhibición en la producción de glucosa hepática y lipólisis en tejido adiposo, generando elevaciones en las concentraciones plasmáticas de glucosa y lípidos. Esta alteración se observa comúnmente durante la obesidad, y conllevan al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y alteraciones en la función de otros órganos importantes como el riñón (Langin, 2001; Saltiel *et al.*, 2001; Wilcox, 2005).

2.3.3 Obesidad y resistencia a la insulina

Existen dos vías por las cuales el exceso de peso puede desencadenar el desarrollo de resistencia a la insulina: citocinas proinflamatorias y ácidos grasos libres. Las citocinas durante la obesidad son capaces de activar cinasas que fosforilan al receptor de insulina en los residuos de serina y treonina, inhibiendo la adecuada señalización de la insulina. Por otro lado, en los

adipocitos cuando la señalización de la insulina se encuentra dañada, se activan enzimas lipolíticas que degradan los triglicéridos almacenados, permitiendo la salida de ácidos grasos libres al torrente sanguíneo, los cuales son dirigidos a depósitos ectópicos como el hígado, páncreas y riñón, donde favorecen en mayor grado la resistencia a la insulina al activar a enzimas como la PKC, que induce fosforilaciones en residuos de serina y treonina del receptor de insulina lo que inhibe la señalización, además e inducir efectos lipotóxicos que desencadenan daño celular y apoptosis (Kahn *et al.*, 2000; Saltiel *et al.*, 2001; Vernia-Miralles, 2007).

Durante la resistencia a la insulina el metabolismo de glucosa se desfoga a vías alternas en donde se genera principalmente otros compuestos como especies reactivas de oxígeno (EROS), que potencian el bloqueo de la señalización de la insulina. También son capaces de oxidar otras moléculas como lipoproteínas de baja densidad y así favorecer el desarrollo de otras complicaciones como disfunción endotelial e hipertensión arterial (Osman *et al.*, 2006; Knight *et al.*, 2008; Schwartz *et al.*, 2008).

2.4 Anatomía y fisiología renal

Los riñones son órganos encargados de filtrar la sangre para eliminar productos de desecho y agua en exceso. La unidad funcional del riñón es la nefrona y cada riñón está compuesto por alrededor de un millón de éstas. La estructura de la nefrona está compuesta de un glomérulo, el cual esta rodeado por la cápsula de Bowman y una serie de túbulos, en donde se lleva a cabo la filtración, permitiendo el paso de los desechos metabólicos para su eliminación (Figura 6) (NKUDIC, 2009).

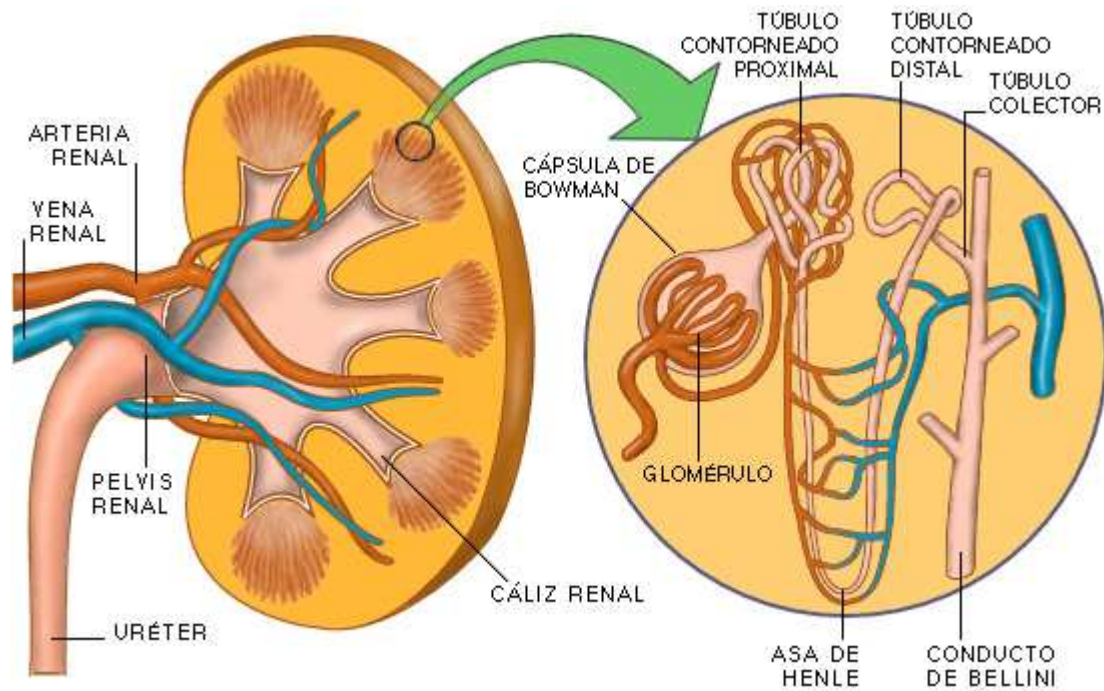


Figura 6. Anatomía y fisiología renal.

2.4.1 Alteración renal

La función renal se refiere principalmente a la eficiencia de filtración de sangre por los riñones a nivel glomerular. La eficiencia en la filtración se calcula por medio de la tasa de filtración glomerular (TFG) utilizando las concentraciones plasmáticas y en orina de creatinina. La tasa de filtración glomerular en individuos sanos es mayor al 90%. Sin embargo, cuando existe algún grado de falla renal la TFG disminuye, a pesar de esto, cuando la función disminuye a niveles del 60 o 70% la falla renal aún es difícil de percibir, pero cuando es menor al 25% por ciento se presentan problemas graves a la salud, y menor al 15% se requiere de una terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante de riñón) (NKUDIC, 2009; NKF 2010a).

La presencia de microalbúmina, proteínas o células sanguíneas en la orina son signos tempranos de enfermedad renal. Estas alteraciones en la función renal son producidas con mayor regularidad por enfermedades como diabetes e hipertensión arterial (Wolf *et al.*, 2002; Abrass, 2004; Knight *et al.*, 2008; NKUDIC, 2009).

2.4.2 Obesidad y riñón

La presencia de resistencia a la insulina, disfunción endotelial e hipertensión arterial en su conjunto desencadenan cambios hemodinámicos que inducen alteraciones en la función renal al generarse hipertrofia glomerular, proliferación celular mesangial y otros factores involucrados en el desarrollo del daño renal.

En un estudio con individuos saludables se observó que una hiperinsulinemia en condiciones euglucémicas no afecta la tasa de filtración glomerular (TFG), ni al flujo plasmático renal. Sin embargo, en individuos obesos se encontró una relación positiva entre la resistencia a la insulina, la TFG y la excreción de albúmina urinaria, efectos asociados al incremento de la presión hidrúlica intracapilar generada por los efectos antes mencionados, lo cual exacerba la proteinuria e induce la activación de factores de transcripción para la síntesis de citocinas y moléculas apoptóticas en el riñón. Así mismo, la insulina induce la proliferación de células mesangiales y producción de proteínas de la matriz extracelular, por medio de la estimulación de factores de crecimiento como IGF-1 y TGF- β 1 que conducen al desarrollo de la nefropatía (Nistala *et al.*, 2008; Savino *et al.*, 2010).

2.4.3 Pruebas diagnóstico de enfermedad renal

Las pruebas comunes para el diagnóstico de alteraciones renales recomendadas por la National Kidney Foundation (2010b) son:

1. Medición de la presión arterial
2. Detección y cuantificación de proteinuria y/o hematuria
3. Estimación de la tasa de filtración glomerular con base en la medición de creatinina en suero y orina.

III. JUSTIFICACIÓN

La obesidad infantil es el problema de salud pública más alarmante en la actualidad de nuestro país, debido al rápido crecimiento en su prevalencia durante las últimas décadas. La obesidad durante los primeros años de vida predispone a dicha población a sufrir complicaciones metabólicas, incluso desde etapas tempranas de la vida. La modificación en el estilo de vida y los patrones de alimentación han contribuido de manera importante en el desarrollo de alteraciones que afectan gradualmente la funcionalidad de diversos tejidos y tejidos como el hígado, el músculo el riñón y el endotelio.

Por otro lado, diversos estudios en población infantil han identificado malos hábitos de alimentación, tal como el consumo elevado de grasas (>35% del consumo diario de energía) y de carbohidratos simples (~18-20% del consumo diario de energía), los cuales se han asociado con la presencia de alteraciones metabólicas como la obesidad, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial y dislipidemias principalmente (Perichart *et al.*, 2007). Así mismo, el sector salud ha catalogado a las grasas del tipo saturada como el principal factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones crónicas a la salud, al reportar que la población mexicana consume un 11% por arriba de las recomendaciones establecidas.

Tanto la obesidad y como el consumo elevado de grasas son considerados como factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de glucosa y lípidos principalmente que conducen a la presencia de daño cardiovascular y diabetes. Sin embargo, existe poca información acerca del efecto específico de la grasa saturada durante las etapas tempranas de crecimiento sobre el desarrollo de alteraciones renales. Por lo que en el presente trabajo se planteó determinar el efecto de la ingesta de grasa saturada similar al reportado para nuestra población, sobre el riesgo al desarrollo de alteraciones renales en etapas tempranas de crecimiento en un modelo animal.

IV. HIPÓTESIS

El consumo de una dieta alta en grasa saturada durante etapas tempranas de crecimiento induce alteraciones metabólicas que conducen al desarrollo de alteraciones renales.

V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Determinar el efecto de una alimentación alta en grasa saturada durante etapas tempranas de crecimiento como factor de riesgo para el desarrollo alteraciones renales en un modelo animal.

5.2 Objetivos particulares

1. Evaluar el efecto de una dieta alta en grasa saturada sobre el desarrollo de alteraciones renales mediante parámetros bioquímicos.
2. Identificar marcadores séricos de riesgo relacionados con alteraciones renales.
3. Evaluar el perfil de expresión diferencial de genes transcritos relacionado con alteraciones renales.

VI. METODOLOGÍA

Los animales utilizados en este modelo fueron adquiridos en el bioterio del Instituto de Neurobiología (INB) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) campus Juriquilla, Querétaro, Querétaro. Los animales fueron sometidos a diversos procedimientos experimentales, siguiendo las normas éticas establecidas por la Norma Oficial Mexicana para el uso de animales de experimentación (especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio) (NOM-062-ZOO-1999).

6.1 Características del modelo animal

Para este estudio se utilizaron ratas de la cepa Sprague-dawley macho recién destetadas de aproximadamente cuatro semanas de edad, entre los 30 y 50 gramos de peso corporal.

Todos los animales fueron enjaulados por separado con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas, 25°C y acceso *ad libitum* al agua y alimento. Previo al inicio de la etapa experimental los animales fueron sometidos a un periodo de adaptación por cinco días tiempo en el que fueron alimentados con alimento comercial molido NIH-31 (Zeigler BROS, INC).

6.2 Grupos experimentales

Tras el periodo de adaptación, los animales fueron divididos aleatoriamente en dos grupos experimentales, asegurando un peso corporal similar entre los grupos con una variabilidad menor de ± 10 gramos.

Ambos grupos fueron sometidos a diferentes tipos de alimentación durante 12 semanas. Los animales del grupo 1 (Alimentación normal, n=6), fueron alimentados con alimento comercial molido NIH-31 (Zeigler BROS, INC). Mientras que los animales del grupo 2 (Alimentación alta en grasa saturada, n=10), fueron alimentados con el mismo alimento pero suplementado con

manteca de cerdo y manteca de coco para asegurar un consumo elevado de grasas (39%) y de grasas saturadas (23.7%), como se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1. Composición nutrimental de las dietas utilizadas en el modelo.

Alimento comercial (Zeigler NIH-31)		Alimentación alta en grasa	
Nutrimento	Contenido	Nutrimento	Contenido
Energía (kcal/gr) ¹	3.07	Energía (kcal/gr) ¹	4.23
Proteína%	22	Proteína%	19
Carbohidratos%	66	Carbohidratos%	42
Grasa total%	12	Grasa total%	39
De las cuales:		De las cuales:	
Saturadas%	4	Saturadas%	23.7
Poliinsaturadas%	4	Poliinsaturadas%	7.2
Monoinsaturadas%	4	Monoinsaturadas%	8.1

¹ kilocalorías que aporta un gramo de alimento consumido.

% Porcentaje de energía que aporta cada nutrimento.

Durante las 12 semanas, se evaluó el nivel de consumo de alimento, de grasa saturada y el peso corporal de los animales.

6.3 Determinaciones fisiológicas *in vivo*

Durante la semana 12 de alimentación se determinó glucosa en ayuno y se realizó una curva de tolerancia a la glucosa para determinar la capacidad de utilización de glucosa de los animales, así como, la medición de la presión arterial (sistólica y diastólica), para observar el efecto de la alimentación sobre el desarrollo de alteración en el metabolismo de glucosa y enfermedad cardiovascular.

6.3.1 Determinación de glucosa en ayuno

Las ratas fueron sometidas a un periodo de ayuno de mínimo 8 horas, y posteriormente se les tomó una muestra de sangre extraída de la vena caudal localizada en la cola de las ratas, la cual se colocó en una tira reactiva Accu-Chek® de la marca comercial ROCHE®, y se analizó en un glucómetro de la misma marca, el cual tiene un rango de sensibilidad de 10 a 600 mg/dL de glucosa.

6.3.2 Determinación de la curva de tolerancia a la glucosa

Posterior a la glucosa en ayuno, las ratas recibieron por vía intragástrica una solución de dextrosa (3 g/kg de peso corporal), y se cuantificaron los niveles plasmáticos de glucosa a los tiempos 0, 30, 60 y 120 minutos. Para la medición de las concentraciones de glucosa se utilizaron tiras reactiva Accu-Chek® de la marca ROCHE®, y un glucómetro de la misma marca. La primera medición de glucosa (tiempo 0) se realizó posterior a las 8 horas de ayuno, mientras que las concentraciones de los siguientes tiempos se determinaron a los minutos indicados tras la carga intragástrica de dextrosa.

6.3.3 Presión arterial

La medición de la presión arterial se evaluó mediante un método no invasivo (plestimografía), utilizando el equipo Automatic blood pressure computer modelo LE5007 (LSI Letica®). En el cual cada rata fue colocada dentro de un cepo ajustado a su tamaño, colocando sobre la cola un brazalete y un sensor, el brazalete se infla y el sensor detecta el nivel de presión arterial sistólica y diastólica, los resultados son expresados en milímetros de mercurio (mm Hg).

6.4 Sacrificio y obtención de muestras biológicas

Al finalizar las 12 semanas de alimentación, los animales permanecieron en ayuno entre 8 y 12 horas, tiempo en el que se recolectó una muestra de orina. Posteriormente los animales se anestesiaron en una cámara con éter etílico para la obtención de muestras de sangre y riñón.

6.4.1 Orina

Se recolectó orina de 12 horas durante el lapso de tiempo en que los animales permanecieron en ayuno previo al sacrificio. La orina se filtró y se almacenó en tubos estériles de 15 mL en congelación a -20°C hasta el momento de la realización de las pruebas correspondientes.

6.4.2 Sangre

Una vez anestesiado el animal, se realizó una punción cardiaca para la extracción de 10 mL de sangre en un tubo BD vacutainer[®] serum. Posteriormente, la muestra se centrifugó 10 minutos a 10,000 rpm para la obtención del suero, el cual se colocó en varias alícuotas de 500 µL cada una y se congelaron a -20°C hasta el día de las determinaciones bioquímicas.

6.4.3 Riñón

Durante el sacrificio, se extrajeron ambos riñones, se lavaron con solución fisiológica tratada con Dietilpirocarbonato (DEPC), y se congelaron en nitrógeno líquido para su almacenamiento a -70°C hasta la realización de análisis moleculares.

6.5 Determinaciones bioquímicas séricas

6.5.1 Perfil de lípidos

La cuantificación de los niveles séricos de colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL), se llevo a cabo mediante kits enzimáticos de la marca RANDOX[®] (Antrim, Reino Unido).

6.5.2 Insulina

La determinación de las concentraciones séricas de insulina se realizó por medio del ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), con el Rat/Mouse Insulin ELISA kit de la marca Millipore[®].

6.5.3 Creatinina

Se determinó la concentración sérica de creatinina, por medio de un método colorimétrico utilizando el kit Creatinina de la marca RANDOX[®] (Antrim, Reino Unido).

6.5.4 Moléculas inflamatorias

La cuantificación y detección de TNF- α , adiponectina y proteína C reactiva, se realizó mediante el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), utilizando Rat TNF- α ELISA kit y Rat Adiponectin ELISA Kit, ambos de la marca Invitrogen[™], y Rat C Reactive Protein (CRP) ELISA Kit de la marca Millipore[™].

6.6 Determinaciones bioquímicas en orina

6.6.1 Proteína total

Para la determinación de la proteína total en orina, se utilizó el método colorimétrico de Lowry *et al* (1951), obteniendo las concentraciones de proteína en mg/dL.

6.6.2 Creatinina

Se determinó la concentración de creatinina en orina, por medio de un método colorimétrico utilizando el kit Creatinina de la marca RANDOX[®] (Antrim, Reino Unido).

6.7 Nivel de expresión de los genes que codifican para proteína C reactiva, VCAM-1 e ICAM-1 en riñón.

Para evaluar el nivel de expresión de los genes, primeramente se realizó una extracción del ARN total del riñón con el kit RNeasy de la marca comercial Quiagen[®]. Una vez obtenido el RNA total, se realizó la reacción en cadena de la polimerasa utilizando el kit SuperScript[™] One-Step RT-PCR with Platinum[®] Taq de la marca Invitrogen[®], utilizando el termociclador Gene Cycler de Biorad. Cada reacción se llevó a cabo en un volumen final de 20 μ L, con una concentración final de 500 ng de ARN total, 10 picomoles de cada oligonucleótido (sentido y antisentido), 1.5 mM de MgCl₂, 0.2 μ L de la mezcla de enzimas (polimerasa y transcriptasa reversa), 200 mM de dNTP's, siguiendo las condiciones descritas en el Cuadro 2. Posteriormente se llevó a cabo una electroforesis en gel de agarosa al 1.5%, y fue teñido en una solución de bromuro de etidio (10 mg/mL), y el gel fue observado en un transiluminador Kodak con luz ultravioleta para determinar que las bandas correspondieran al tamaño del producto esperado utilizando el marcador de peso molecular 100 pb DNA Ladder, Invitrogen[™].

Cuadro 2. Condiciones para la reacción en cadena de la polimerasa.

Gen	Oligonucleótidos		Tamaño del producto de PCR (pb)	Condiciones
GAPDH	S	5' TGCCACTCAGAAGACTGTGG 3'	575	1 ciclo - 50°C, 30 min. - 94°C, 2 min. 35 ciclos - 94°, 2 min. - 58°C, 30 seg. - 72°C, 1 min. 1 ciclo - 72°C, 7 min.
	A	5' TGTGAGGGAGATGCTCAGTG 3'		
CRP	S	5' ATGGAGAAGCTACTATGGTG 3'	687	1 ciclo - 50°C, 30 min. - 94°C, 2 min. 45 ciclos - 94°, 2 min. - 56°C, 30 seg. - 72°C, 1 min. 1 ciclo - 72°C, 7 min.
	A	5' CTCACAACAGTCAGTCAAGG 3'		
VCAM-1	S	5' CGGTCATGGTCAAGTGTTTG 3'	785	1 ciclo - 50°C, 30 min. - 94°C, 2 min. 40 ciclos - 94°, 2 min. - 58°C, 30 seg. - 72°C, 1 min. 1 ciclo - 72°C, 7 min.
	A	5' CTCCAGTTTCCTTCGCTGAC 3'		
ICAM-1	S	5' CCTGTTTCCTGCCTCTGAAG 3'	558	1 ciclo - 50°C, 30 min. - 94°C, 2 min. 35 ciclos - 94°, 2 min. - 58°C, 30 seg. - 72°C, 1 min. 1 ciclo - 72°C, 7 min.
	A	5' GTCTGCTGAGACCCCTCTTG 3'		

S: Oligonucleótido sentido. A: Oligonucleótido antisentido. (pb) pares de bases.

6.8 Perfil de expresión génica diferencial en riñón.

Se evaluó el perfil de expresión génica diferencial de 84 genes relacionados con el desarrollo de diabetes en el riñón, con el kit Rat Diabetes RT² profiler™ PCR Array, y el instrumento de PCR en tiempo real ABI Standard blocks 7900HT. Para dicho procedimiento se realizó primeramente una extracción de ARN total del riñón con el kit RNeasy de la marca comercial Quiagen®. Posteriormente a partir del ARN total se sintetizó el ADN complementario de todos los ARN mensajeros, con la utilización del kit SuperScript™ II Reverse Transcriptase y oligo dT de la marca Invitrogen™.

6.9 Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se expresaron como la media \pm el error estándar. Se realizó comparación de medias por la prueba t de student y una prueba de medianas para buscar diferencias estadísticas significativas. Además de correlaciones de Pearson (R^2) entre diversas variables del estudio. Utilizando el paquete estadístico JMP v5.0.1.

VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La dieta utilizada en este estudio fue diseñada a partir del consumo reportado de grasa saturada en la población mexicana, con el objetivo de inferir el efecto específico de este patrón de consumo sobre parámetros bioquímicos e inflamatorios relacionados con alteraciones renales en etapas tempranas de crecimiento, simuladas en un modelo animal.

7.1 Consumo de grasa saturada

De acuerdo al diseño de la alimentación, el consumo de grasa saturada fue del 23.7% del consumo energético total en los animales que recibieron la dieta alta en grasa saturada, en comparación del 4% de los animales que recibieron la dieta normal: y como se muestra en la figura 7, el nivel de consumo entre los grupos mostró diferencia estadística significativa a lo largo del tiempo experimental.

La edad de los animales utilizados en este estudio simula una edad humana entre los 3 y 12 años de edad, etapa en donde la recomendación de consumo de grasa saturada es menor al 7% de la ingesta energética total. De acuerdo a un análisis de la encuesta nacional de nutrición de 1999, realizado por Flores *et al.*, (2003), reporta que la media de consumo de energía por la población infantil mexicana en edad preescolar (2-6 años) y escolar (6-12 años) es de 949 y 1377 kilocalorías respectivamente. Tomando estos datos como referencia y en base a la recomendación de consumo de grasa saturada debe ser menor del 7%, se puede inferir que el consumo recomendado de grasa saturada en kilocalorías debe ser menor a 66 y 96 kilocalorías respectivamente, para las edades mencionadas. De acuerdo a esto, los animales que recibieron la dieta alta en grasa saturada consumieron en promedio un 60% por arriba de las recomendaciones de consumo de este tipo de grasa.

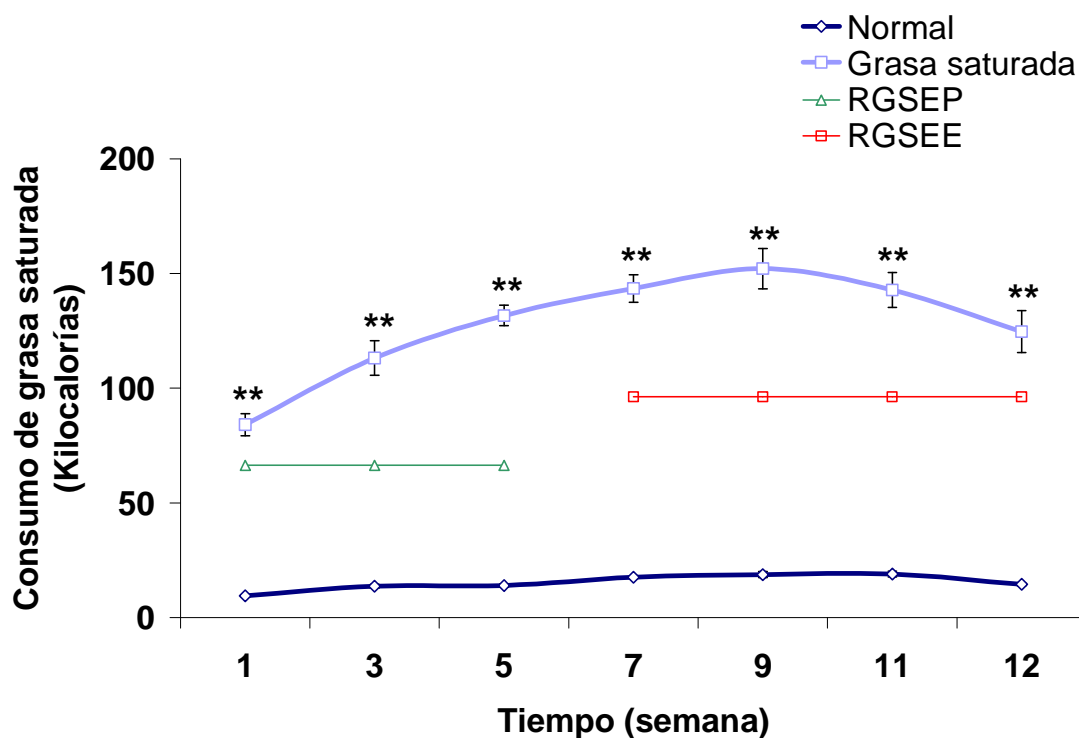


Figura 7. Consumo de grasa saturada por ratas Sprague-Dawley en diferentes etapas de crecimiento. Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada), recomendación de grasa saturada en edad preescolar (RGSEP), recomendación de grasa saturada en edad escolar (RGSEE). Los datos se presentan como la media \pm error estándar. **Indica diferencia estadística significativa con un valor de $P < 0.01$.

7.2 Efecto del consumo de grasa saturada sobre la ingesta de alimento y energía en ratas Sprague- Dawley.

Como se observa en la figura 8, el consumo de alimento muestra una tendencia positiva a lo largo del tiempo experimental, lo cual se debe al desarrollo normal de los animales en estudio. A pesar de que Bessensen *et al.* (2008) indican que el consumo de una dieta tipo occidental con elevado contenido de grasas (60%) conlleva al desarrollo de hiperfagia (alto consumo de alimento), en las ratas en estudio no se observó tal efecto, ya que las ratas que recibieron la dieta alta en grasa saturada consumieron un 15% menos alimento en comparación con las que recibieron una dieta normal durante las 12 semanas experimentales, efecto que pudo ser debido a la capacidad de los animales de regular la ingesta de alimento para satisfacer sus necesidades energéticas (Milagro *et al.*, 2006).

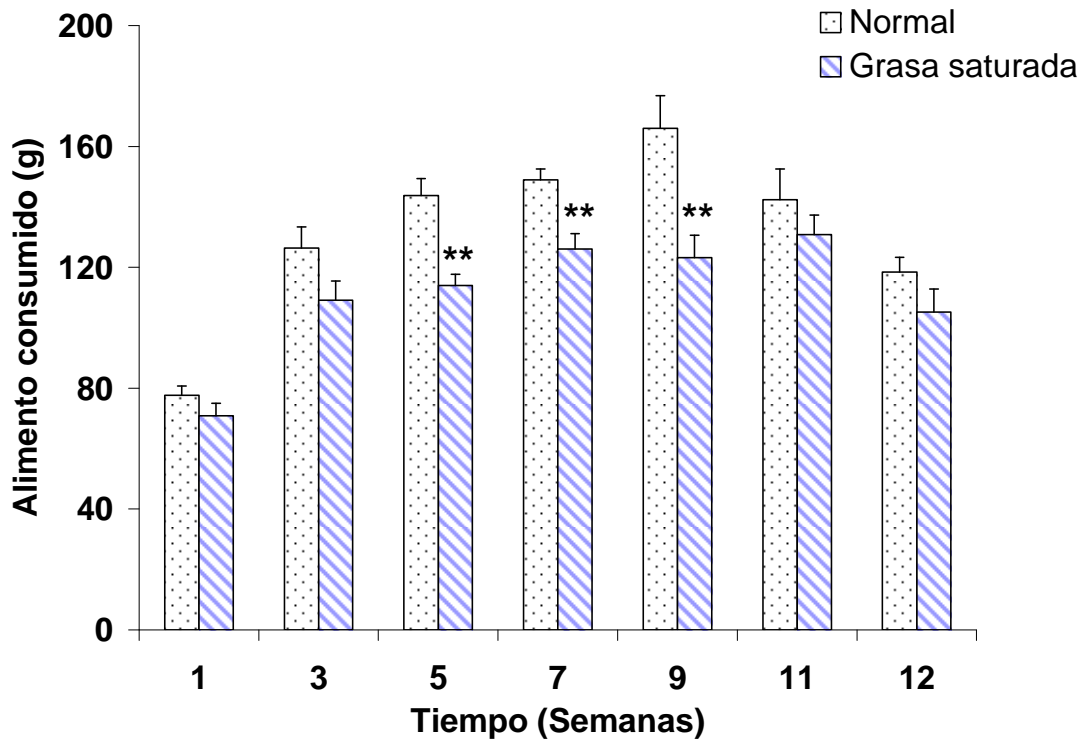


Figura 8. Efecto de la dieta alta en grasa saturada sobre el consumo de alimento. Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media \pm error estándar. **Indica diferencia estadística significativa con un valor de $P < 0.01$.

A pesar de mostrar un menor consumo de alimento, los animales alimentados con la dieta alta en grasa saturada tuvieron un consumo energético mayor a lo largo del tiempo experimental en un nivel promedio del 17%, en comparación con las que recibieron la dieta normal. Dicho efecto se debe principalmente a la diferencia en la densidad energética de ambas dietas, ya que la dieta alta en grasa saturada aporta 4.23 kcal/gr, mientras que la dieta normal sólo 3.07 kcal/gr (Figura 9).

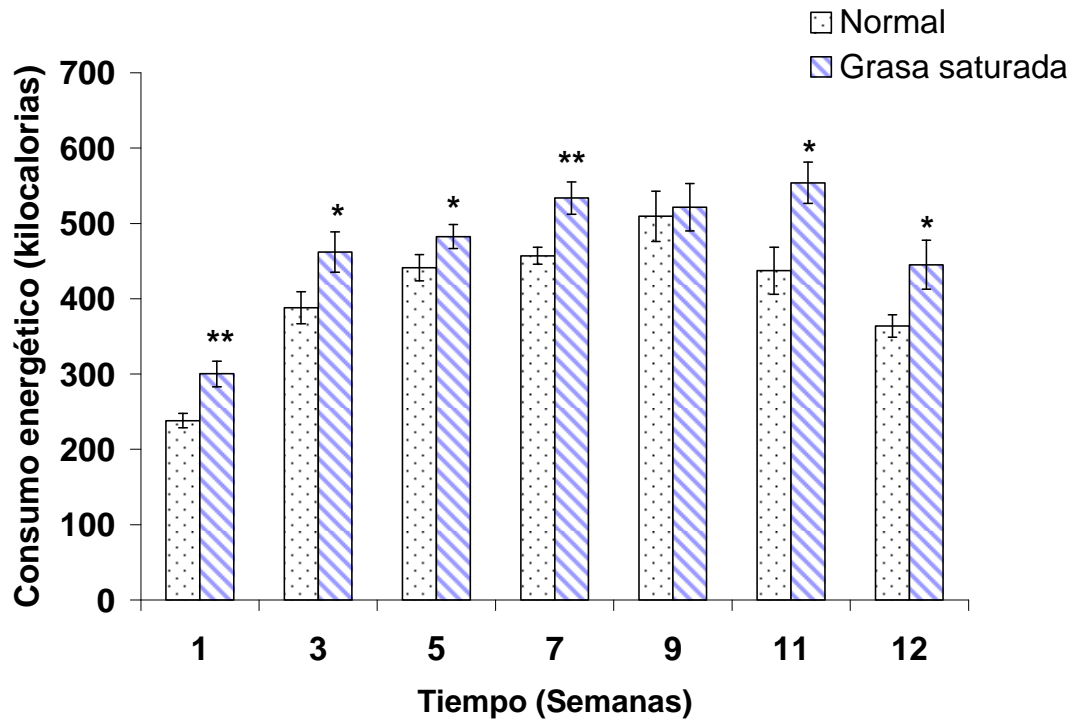


Figura 9. Efecto del consumo de grasa saturada sobre la ingesta energética. Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media \pm error estándar. *Indica diferencia estadística significativa con un valor de $P < 0.05$ y ** $P < 0.01$.

7.3 Efecto del consumo de grasa saturada sobre la ganancia de peso

Como se muestra en la figura 10, el efecto del consumo de grasa saturada sobre la ganancia de peso en este modelo fue muy similar en ambos grupos experimentales hasta la semana 9, mostrando a partir de ésta semana un ligero incremento de peso en las ratas con dieta alta en grasa saturada llegando a tener un peso significativamente mayor en la semana 12 (394.9 ± 8.8 y 362.0 ± 8.5 gramos, respectivamente) con un valor de $P < 0.05$ (Figura 9), lo cual representa una diferencia de peso del 8% entre los grupos experimentales. Además el consumo de grasa saturada muestra correlación positiva con la ganancia de peso ($r = 0.96$; $p < 0.05$). El incremento de peso registrado en este modelo es comparable con datos reportados por otros investigadores en los que utilizan condiciones de estudio similares a este trabajo. Smith *et al.*, (2006) sometieron a ratas Sprague-Dawley macho recién destetadas a una alimentación alta en grasa (35%) durante 10 semanas,

observando un incremento en el peso corporal del 15% más en el grupo alimentado con dieta alta en grasa con respecto al grupo alimentado con una dieta normal. Por otro lado, Dobrian *et al.*, (2001), en su modelo sometieron animales Sprague-Dawley macho a una alimentación alta en grasa (32%) durante 16 semanas, en donde observaron un incremento del 10% de peso corporal en el grupo alimentado con dieta alta en grasa con respecto al que recibió una alimentación normal. Estos resultados concuerdan con lo encontrado en el presente trabajo a pesar de que en este último estudio se utilizaron ratas en edad mas avanzada con un peso inicial entre 300 y 350 gramos.

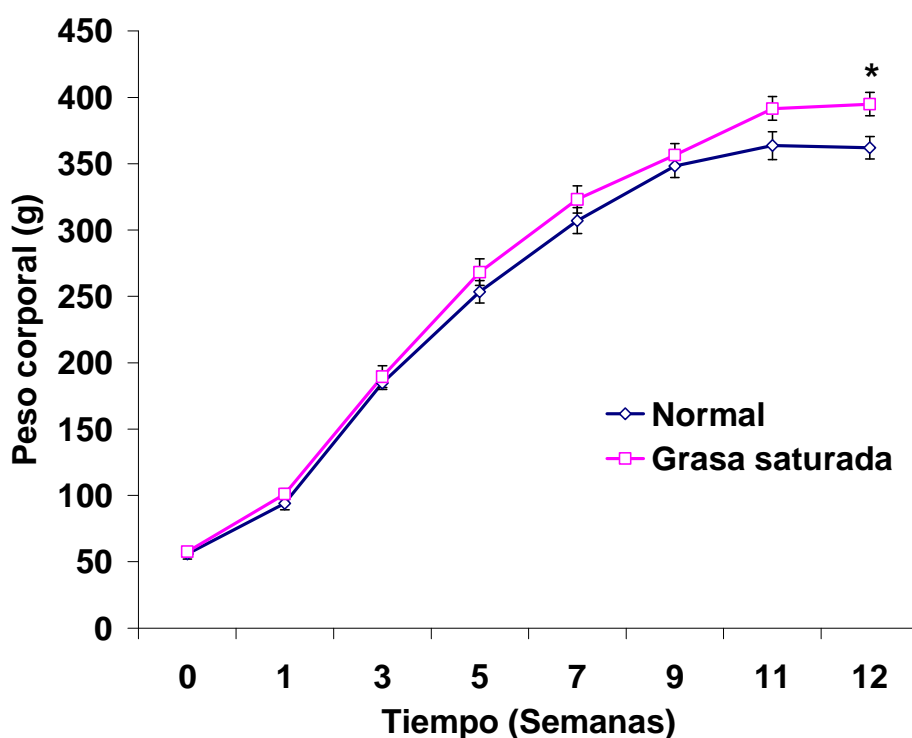


Figura 10. Ganancia de peso corporal por efecto del consumo de grasa saturada. Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media \pm error estándar. * Indica diferencia estadística significativa con un valor de $P < 0.05$.

7.4 Almacenamiento de tejido adiposo visceral por efecto del consumo de grasa saturada

El nivel de almacenamiento de tejido adiposo visceral fue mayor en las ratas alimentadas con la dieta alta en grasa saturada con respecto a las que

recibieron alimentación normal (10.7 ± 0.8 y 3.7 ± 0.05 gramos respectivamente), sin mostrar diferencia estadística significativa ($p=0.06$) (Figura 11). A pesar de esto, el mayor acumulo de grasa observado por consumo de grasa saturada es fisiológicamente significativo ya que se observó una correlación positiva entre en nivel de adiposidad con el consumo de grasa saturada ($r=0.98$; $p<0.05$). El nivel de almacenamiento de tejido adiposo depende principalmente tanto de la cantidad de grasa consumida, y del nivel de oxidación de ácidos grasos provenientes de la dieta. Bessesen *et al.* (2008) han demostrado tanto en humanos como en ratas que el consumo de una alimentación alta en grasa puede generar dos respuestas principales. Por un lado, puede elevar la oxidación de ácidos grasos proveniente de la alimentación evitando su almacenamiento, lo cual genera que se mantenga el peso corporal estable. Por otra parte, dicha oxidación puede ser disminuida permitiendo un mayor nivel de almacenamiento de ácidos grasos en forma de triglicéridos en el tejido adiposo, conllevando a una ganancia de peso. La facilidad de oxidación de un ácido graso depende del grado de saturación que presente, ya que diversos estudios han mostrado que los ácidos grasos saturados muestran un bajo nivel de oxidación con respecto a los insaturados, siendo los que principalmente se almacenan en tejido adiposo provocando un incremento en el nivel de adiposidad.

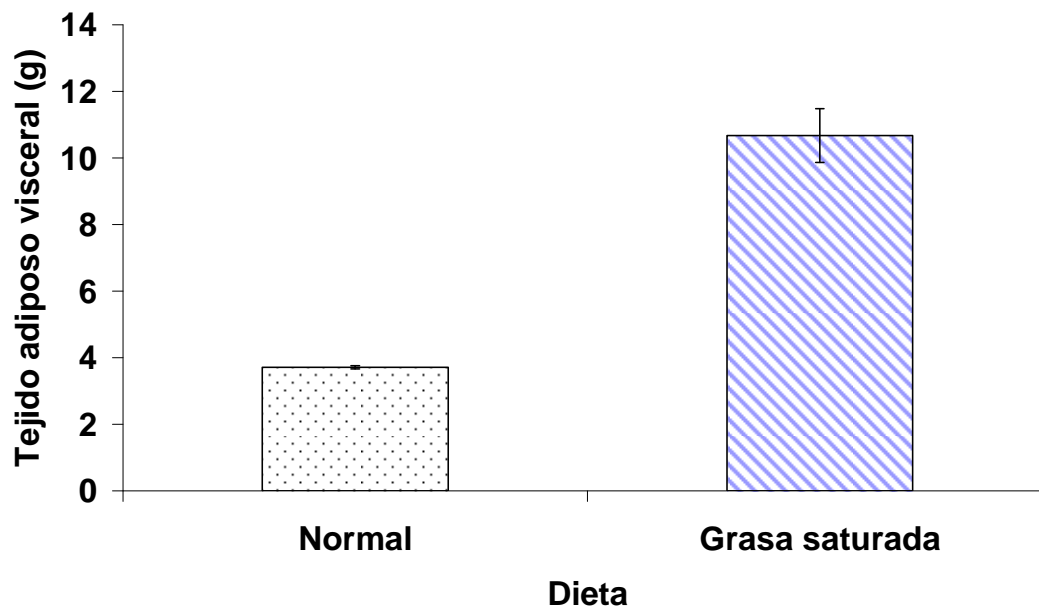


Figura 11. Almacenamiento de tejido adiposo visceral en ratas Sprague-Dawley. Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media \pm error estándar.

El tejido adiposo es considerado como un órgano metabólicamente activo debido a su capacidad de secretar proteínas bioactivas que actúan positiva o negativamente sobre el metabolismo de lípidos, sensibilidad a la insulina, sistema del complemento, homeostasis vascular, regulación de la presión sanguínea, angiogénesis y el balance de energía. La acumulación de grasa en la zona visceral es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones cardiovasculares y resistencia a la insulina, principalmente (Trayhum *et al.*, 2004; You *et al.*, 2004).

7.5 Efecto del consumo de grasa saturada sobre el desarrollo de alteraciones cardiovasculares.

El consumo de grasas es un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones cardiovasculares; por lo tanto, en este estudio se determinó el efecto de esta dieta sobre marcadores de daño cardiovascular.

7.5.1 Efecto del consumo de grasa saturada sobre la presión arterial.

En este estudio no se logró observar un incremento en la presión arterial de los animales alimentados con una dieta alta en grasa saturada en comparación con los que recibieron una alimentación normal. Como se muestra en la figura 12, los niveles de presión arterial sistólica (137.00 ± 3.61 y 135.5 ± 3.41 mmHg) y diastólica (113.78 ± 3.04 y 112.00 ± 3.48 mmHg), fueron muy similares entre ambos grupos de estudio. Son controversiales los resultados de estudios con dietas altas en grasas sobre alteraciones en la presión arterial, ya que según Smith *et al.*, (2006), las ratas alimentadas con una dieta alta en grasa (35%) durante 10 semanas, muestran un incremento significativo en la presión arterial encontrando valores de 161 ± 2 mmHg, con respecto a las ratas control que fue de 137 ± 2 mmHg. Al contrario de lo reportado por Knight *et al.*, (2008), quienes concluyen que el efecto del consumo de una dieta alta en grasa (36%) durante el mismo tiempo experimental no desencadena alteraciones en la presión arterial. En el mismo sentido, un estudio con población infantil llevado a cabo por Saieh *et al.* (2009) encontraron que el consumo elevado de cloruro de sodio (5.8 gramos) se encuentra directamente relacionado con la presencia de hipertensión arterial. Por lo anterior es posible, que el consumo de grasas en etapas tempranas de crecimiento puede no ser el factor más importante de riesgo para el desarrollo de alteraciones cardiovasculares, si no que el consumo de sodio puede afectar de manera más importante en el desarrollo de estas alteraciones.

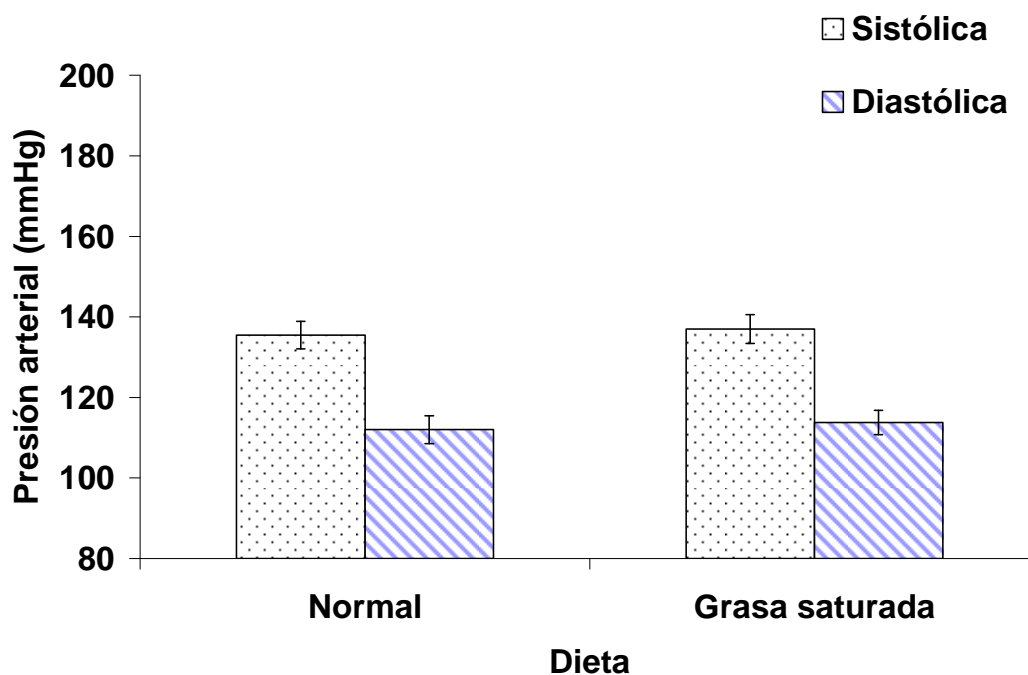


Figura 12. Presión arterial sistólica y diastólica de ratas en etapas tempranas de crecimiento. Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media \pm error estándar.

7.5.2 Efecto del consumo de grasa saturada sobre el perfil de lípidos.

Con respecto al perfil lipídico no se observaron diferencias estadísticas significativas en las concentraciones de colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL) y de alta densidad (LDL). Sin embargo, se puede observar que las concentraciones de triglicéridos disminuyeron significativamente con respecto al grupo control (Cuadro 3), lo cual no representa algún tipo de riesgo para los animales.

Cuadro 3. Perfil de lípidos en ratas alimentadas con dieta alta en grasa saturada y normal.

Parámetro bioquímico	Grupos experimentales	
	Normal	Grasa saturada
Colesterol total ¹	76.7 ± 3.1	82.5 ± 3.6
HDL ¹	47.9 ± 2.3	54.0 ± 3.6
LDL ¹	17.5 ± 4.6	19.8 ± 4.6
TAG ¹	55.8 ± 5.5	43.7 ± 6.9*

Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media ± error estándar. *Indica diferencia estadística significativa con un valor de P <0.05. Lipoproteína de alta densidad (HDL), de baja densidad (LDL), triglicéridos (TAG).

¹ Las concentraciones están expresadas en miligramos por decilitro de muestra (mg/dL).

7.6 Efecto del consumo de grasa saturada sobre el metabolismo de glucosa.

Estudios poblacionales y con animales han relacionado el consumo de una dieta alta en carbohidratos simples y/o alta en grasas con la presencia de alteraciones en el metabolismo de glucosa como la resistencia a la insulina (Saravanan *et al.*, 2005; Mariotti *et al.*, 2008).

Como se muestra en la figura 13, las concentraciones de glucosa en ayuno fueron similares entre las ratas que recibieron una alimentación alta en grasa saturada y las que recibieron una alimentación normal (70.20 ± 1.97 y 71.33 ± 3.16 mg/dL, respectivamente), sin mostrar diferencia estadística significativa.

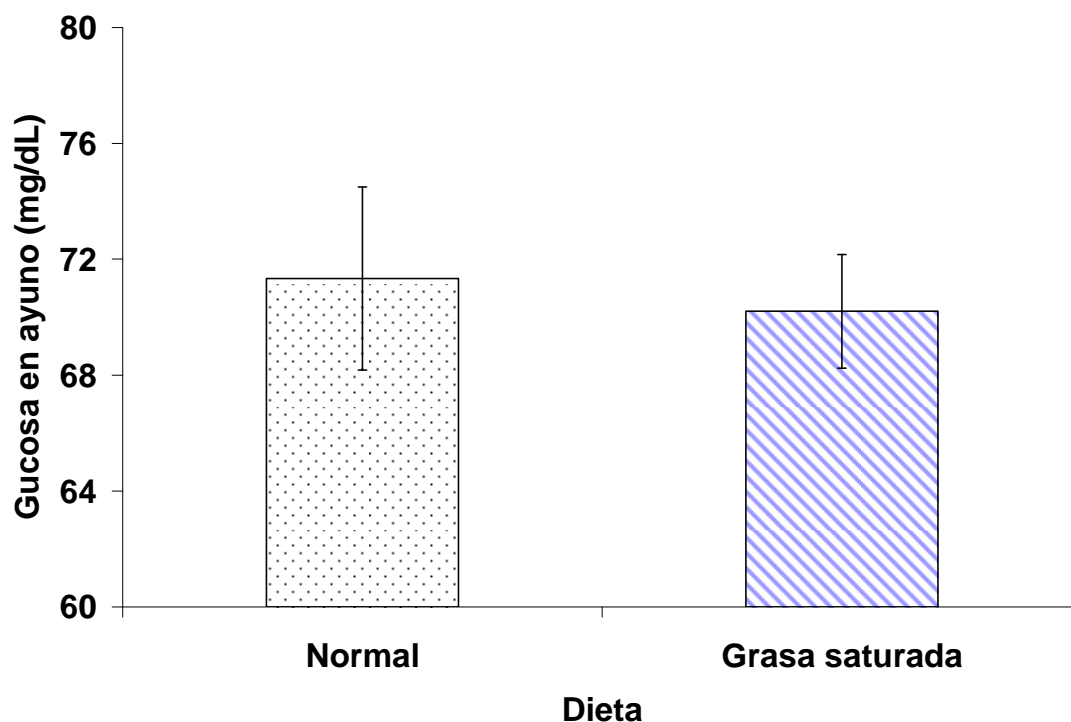


Figura 13. Concentraciones de glucosa en ayuno de ratas en etapas tempranas de crecimiento. Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media \pm error estándar.

Además, se realizó una curva de tolerancia a la glucosa la que permite evaluar el comportamiento y capacidad de metabolizar la glucosa posterior a una alimentación. Los niveles de glucosa de las ratas alimentadas con la dieta alta en grasa saturada no muestran alteraciones estadísticamente significativas a los tiempos 0 y 30 minutos, con respecto al grupo que recibió una alimentación normal, encontrando al minuto 0 (79.20 ± 3.12 y 82.50 ± 3.45 mg/dL, respectivamente) y a los 30 minutos (118.0 ± 5.30 y 123.5 ± 6.72 mg/dL, respectivamente). Sin embargo, a los 120 minutos las concentraciones fueron significativamente diferentes entre los grupos de estudio (116.90 ± 6.02 y 94.50 ± 3.20 mg/dL, respectivamente) ($P < 0.01$) (Figura 14).

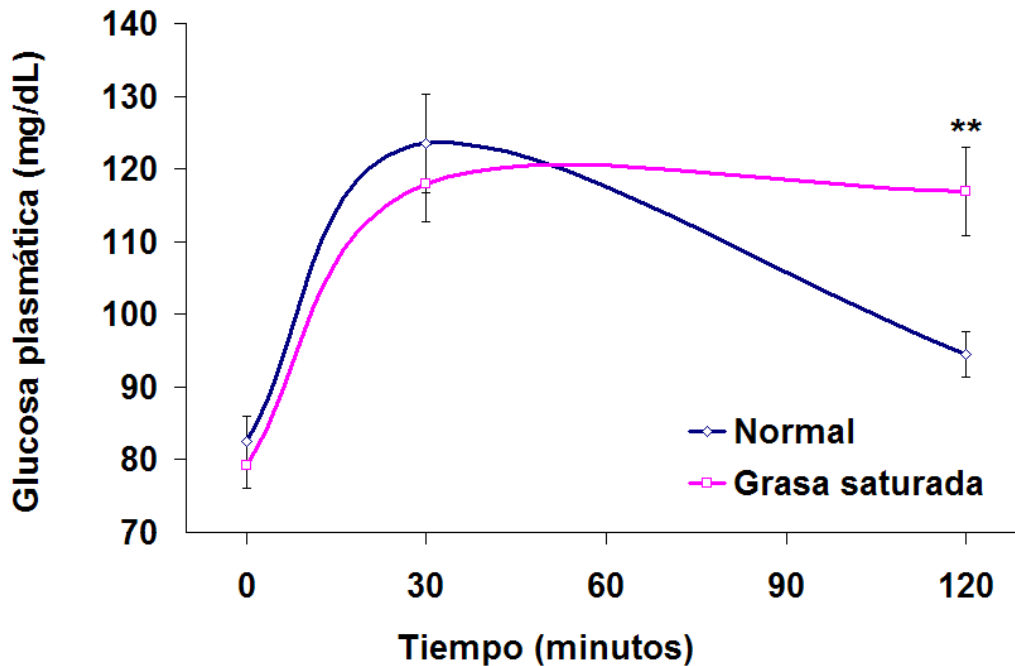


Figura 14. Efecto del consumo de grasa saturada sobre el comportamiento de los niveles plasmáticos de glucosa a través del tiempo. Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media \pm error estándar. ** Indica diferencia estadística significativa con un valor de $P < 0.01$.

La determinación de glucosa en ayuno y la realización de una curva de tolerancia a la glucosa, son consideradas las mejores pruebas para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 por la American Diabetes Association (ADA), (2004). Para el diagnóstico se toman en cuenta las concentraciones establecidas por dicha asociación, las cuales indican que cuando la glucosa en ayuno se encuentra entre 100 y 126 mg/dL, y entre 140 y 200 mg/dL a los 120 minutos en la curva de tolerancia, existe una condición de intolerancia a la glucosa, es decir, un estado pre-diabético. Pero cuando las concentraciones de glucosa en ayuno son mayores a 126 mg/dL y mayores a 200 mg/dL a los 120 minutos en la curva de tolerancia, se diagnostica diabetes. Sin embargo, los niveles de glucosa en la curva de tolerancia no fueron tan elevados, ya que el pico máximo observado fue de 124 mg/dL. A pesar de esto, los animales que recibieron una alimentación alta en grasa saturada presentan intolerancia a la glucosa, debido a que las concentraciones de glucosa encontradas a los 120 minutos muestran diferencia estadística significativa.

Estos resultados sugieren que la determinación de glucosa en ayuno, como primer criterio de diagnóstico puede mostrar ciertas limitaciones sobre todo en fases iniciales de la enfermedad. Ya que como lo muestran los resultados, la glucosa en ayuno no muestra cambio, cuando en realidad existe cierta intolerancia a la glucosa detectada en la curva de tolerancia a la glucosa. Estos datos concuerdan con lo reportado en un estudio poblacional por Gallardo *et al.*, (2006), quienes concluyen que la determinación de la glucosa en ayuno no es la mejor herramienta para detectar intolerancia a la glucosa en pacientes jóvenes, debido a que en el 57% de los casos que presentó intolerancia a la glucosa detectada por medio de la curva de tolerancia, las concentraciones de glucosa en ayuno fueron normales. Por lo tanto, la determinación de glucosa en ayuno en conjunto con glucosa postprandial (120 minutos después de la alimentación), puede resultar una estrategia con mayor sensibilidad en la detección de alteraciones en el metabolismo de glucosa en fases iniciales de la enfermedad, en niños y jóvenes.

La intolerancia a la glucosa es una condición que se presenta en personas con algún grado de sobrepeso u obesidad. Esta intolerancia a su vez, induce una mayor secreción de insulina por el páncreas, para mantener a la glucosa dentro de concentraciones fisiológicas, efecto conocido como hiperinsulinemia compensatoria (Wilcox, 2005). Esta situación puede ser potenciada por el consumo en exceso de grasas y un elevado contenido de ácidos grasos libres en el plasma (Han *et al.*, 2008). Ambas condiciones fueron observadas en los animales con alimentación alta en grasa saturada. Ya que además de la intolerancia a la glucosa, las concentraciones de insulina fueron significativamente mayores (32.18 ± 4.57 y 18.18 ± 1.04 $\mu\text{U/mL}$, respectivamente), con un valor de $p < 0.05$ con respecto al grupo que recibió una alimentación normal (Figura 15).

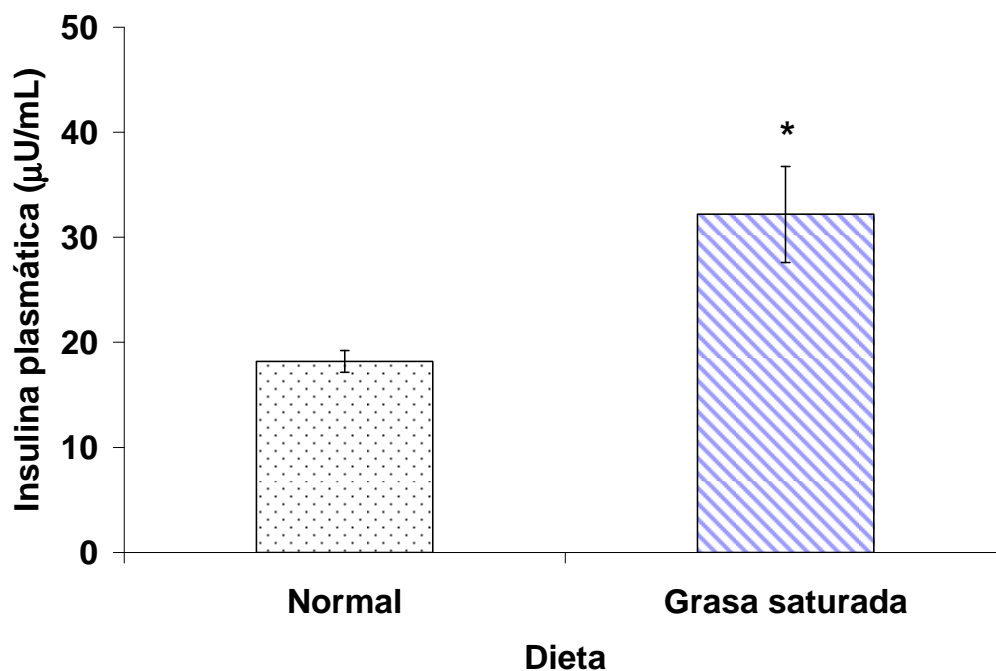


Figura 15. Efecto del consumo de grasa saturada sobre las concentraciones plasmáticas de insulina. Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media \pm error estándar. *Indica diferencia estadística significativa con un valor de $P < 0.05$.

Se realizó la determinación del modelo homeostático (HOMA), para determinar el nivel de resistencia a la insulina presente en los animales en estudio. Como se muestra en la figura 16, los niveles encontrados en los animales que recibieron una alimentación alta en grasa saturada fueron significativamente mayores con respecto al grupo alimentación normal (6.47 ± 1.09 y 3.69 ± 0.23 índice HOMA, respectivamente), con un nivel de $p < 0.05$.

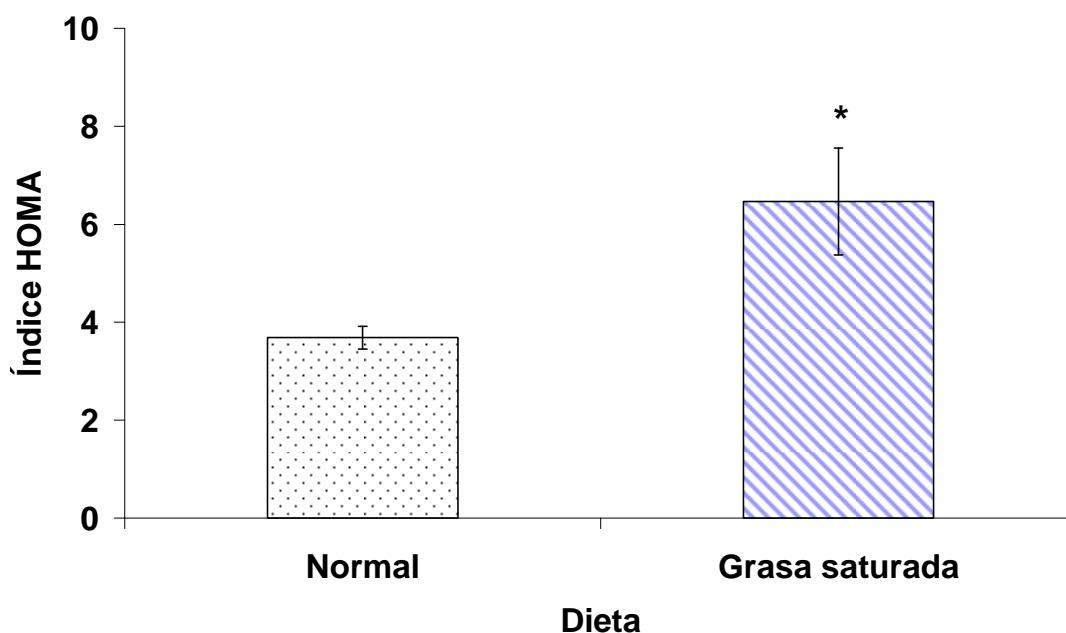


Figura 16. Efecto del consumo de grasa saturada sobre el modelo homeostático (HOMA). Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media \pm error estándar. * Indica diferencia estadística significativa con un valor de $p < 0.05$.

Es posible que el consumo en exceso de grasas saturadas nos lleven al desarrollo de resistencia a la insulina. Son diversos los estudios que indican que los ácidos grasos libres en el plasma, principalmente saturados, activan a la enzima proteincinasa C (PKC) en diversos tejidos, la cual fosforila los residuos de serina y treonina del receptor de insulina bloqueando de esta manera el proceso de captación de glucosa a la célula. Lo cual desencadena un incremento en las concentraciones plasmáticas de glucosa así como una hiperinsulinemia compensatoria (Han *et al.*, 2008). Sin embargo, en este estudio las concentraciones de ácidos grasos libres en el plasma no fueron cuantificados.

7.7 Efecto del consumo de grasa saturada sobre la función renal

El consumo elevado de grasas puede favorecer el incremento en los niveles de ácidos grasos libres en el plasma, los cuales pueden generar

alteraciones en la función renal por efectos lipotóxicos al acumularse en el tejido e inducir la activación de factores de transcripción que regulan la expresión de moléculas apoptóticas e inflamatorias (Kramer, 2006; Nistala *et al.*, 2008). Por otro lado, las alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, dislipidemias, inflamación de bajo grado e hipertensión arterial, inducen cambios moleculares y estructurales que contribuyen en el desarrollo y progresión de la enfermedad renal (Abrass *et al.*, 2004; Knight *et al.*, 2008). La hiperinsulinemia por un lado, puede inducir incrementos en la presión arterial que conduce a cambios estructurales en el glomérulo permitiendo la excreción de proteína por la orina, debido a que potencia el efecto de la angiotensina II (hormona vasoconstrictora) en las células mesangiales. Por otro lado, también induce la activación de factores de transcripción que regulan la expresión de moléculas como el factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- β 1), provocando la producción de colágenos y matriz extracelular, afectando de manera importante la filtración glomerular.

Al evaluar el nivel de excreción urinaria de proteína, los animales alimentados con la dieta alta en grasa saturada presentan un mayor nivel de proteinuria con respecto a los que recibieron alimentación normal (0.94 ± 0.09 y 0.41 ± 0.16 g/12 horas, respectivamente), mostrando diferencia estadística significativa ($P < 0.01$) (Figura 17). Dicho resultado concuerda con lo reportado por Knight *et al.* (2008), quienes encontraron la presencia de microalbuminuria, proteinuria y una capacidad disminuida de filtración glomerular en ratas alimentadas con dieta alta en grasa, estas alteraciones y cambios estructurales fueron asociados con la presencia de la inflamación de bajo grado, al no observar cambios en los niveles de la presión arterial en estos animales.

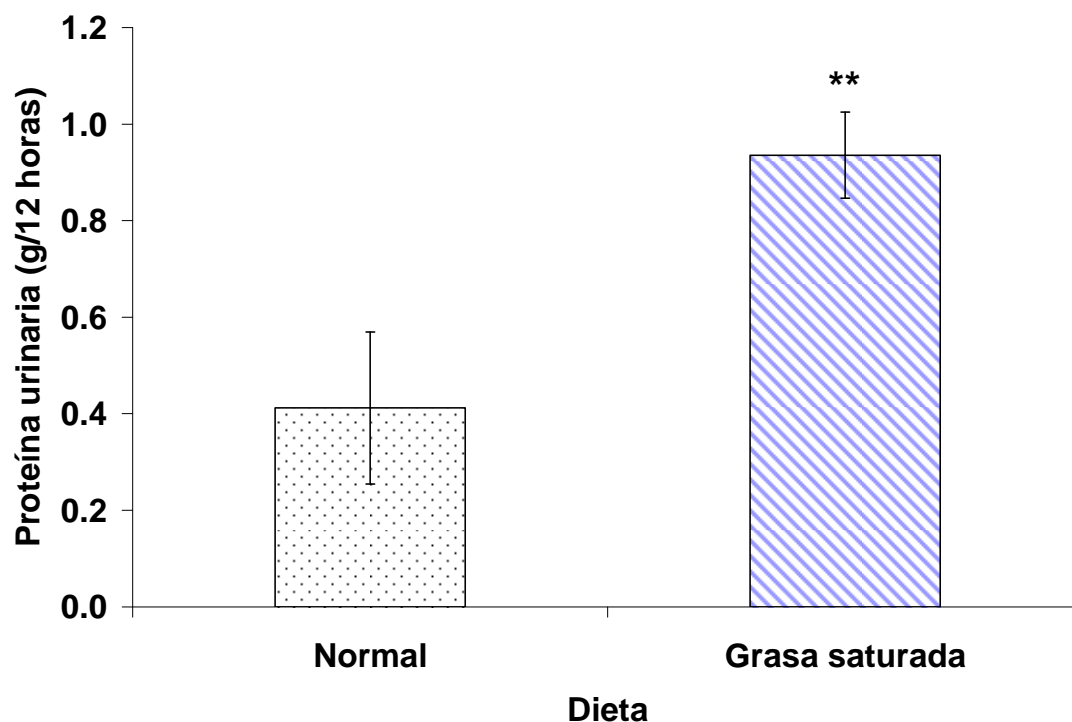


Figura 17. Efecto del consumo de grasa saturada sobre la excreción de proteína urinaria. Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media \pm error estándar. **Indica diferencia estadística significativa con un valor de $P < 0.01$.

Como se menciona anteriormente, el efecto de la hiperinsulinemia, citocinas proinflamatorias y presión arterial puede desarrollar cambios hemodinámicos y estructurales sobre el riñón, causando una baja capacidad de filtración renal, evidenciada por la presencia de microalbúmina y proteína en la orina (Wong *et al.*, 2009). En este estudio, el hecho de encontrar mayores concentraciones de proteína en la orina, puso en evidencia la presencia de alteraciones estructurales y funcionales del riñón de los animales que fueron alimentados con la dieta alta en grasa saturada. Este efecto fue confirmado al observar elevadas concentraciones de productos de desechos como la creatinina en el plasma con respecto al grupo control (1.93 ± 0.13 y 0.98 ± 0.14 mg/dL, respectivamente) ($P < 0.01$). Por lo que al relacionar las concentraciones plasmáticas y urinarias de creatinina, se demostró una disminución del 62% en la tasa de filtración glomerular de los animales que recibieron una alimentación alta en grasa saturada con respecto a los que recibieron alimentación normal 1.30 ± 0.14 y 3.44 ± 1.20 mL/min, respectivamente ($P < 0.05$) (Figura 18).

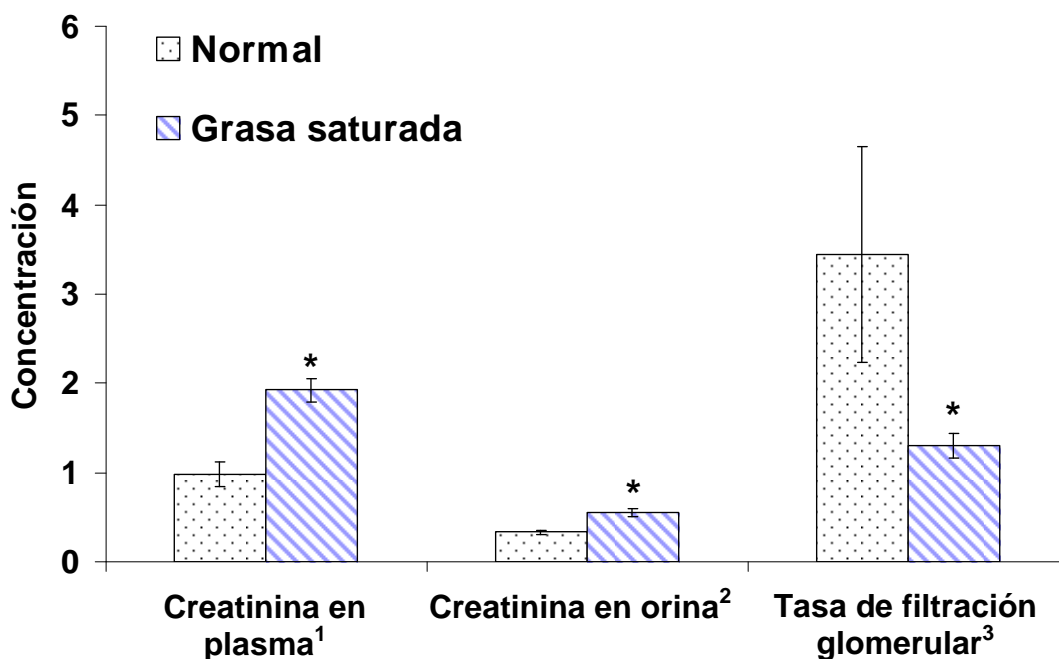


Figura 18. Efecto del consumo de grasa saturada sobre las concentraciones de creatinina y la tasa de filtración glomerular. Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media \pm error estándar. *Indica diferencia estadística significativa con un valor de $P < 0.05$.

¹Creatinina en plasma se muestran en miligramos por decilitro (mg/dL)

²Creatinina en orina se muestran en gramos por decilitro (g/dL)

³Tasa de filtración glomerular se muestra en mililitros por minuto (mL/min).

Así mismo, un estudio poblacional llevado a cabo por Chen *et al.*, (2003) relacionaron algunas alteraciones metabólicas derivadas de la obesidad como hipertensión, dislipidemias, hiperinsulinemia y la inflamación de bajo grado con la disminución en la tasa de filtración glomerular. En este estudio, de dichas alteraciones únicamente se logro observar adiposidad central e hiperinsulinemia, las cuales pueden estar ejerciendo un efecto negativo sobre la función renal disminuida que se observó en el estudio.

7.8 Efecto del consumo de grasa saturada sobre el ambiente inflamatorio.

Estudios poblacionales en niños mexicanos han mostrado que el consumo inadecuado de carbohidratos simples y grasas, conducen a la presencia de alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión arterial (Perichart *et al.*, 2007). La resistencia a la

insulina así como la intolerancia a la glucosa, son alteraciones que se han relacionado con la producción de citocinas proinflamatorias por el tejido adiposo y el consumo de una dieta con alto contenido de ácidos grasos (Aeberli *et al.*, 2006; Miller *et al.*, 2008), las cuales disminuyen la sensibilidad a la insulina, a inducir fosforilaciones en los residuos de serina y treonina del receptor de insulina que bloquean el proceso de captación de glucosa por la célula (Han *et al.*, 2008).

7.8.1 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

A pesar del mayor nivel de adiposidad y consumo de ácidos grasos saturados observados en el grupo de dieta alta en grasa saturada, las concentraciones plasmáticas de TNF- α fueron muy similares con respecto al grupo control (7.51 ± 0.71 y 6.65 ± 1.98 pg/mL, respectivamente), sin mostrar diferencia estadística significativa (Figura 19).

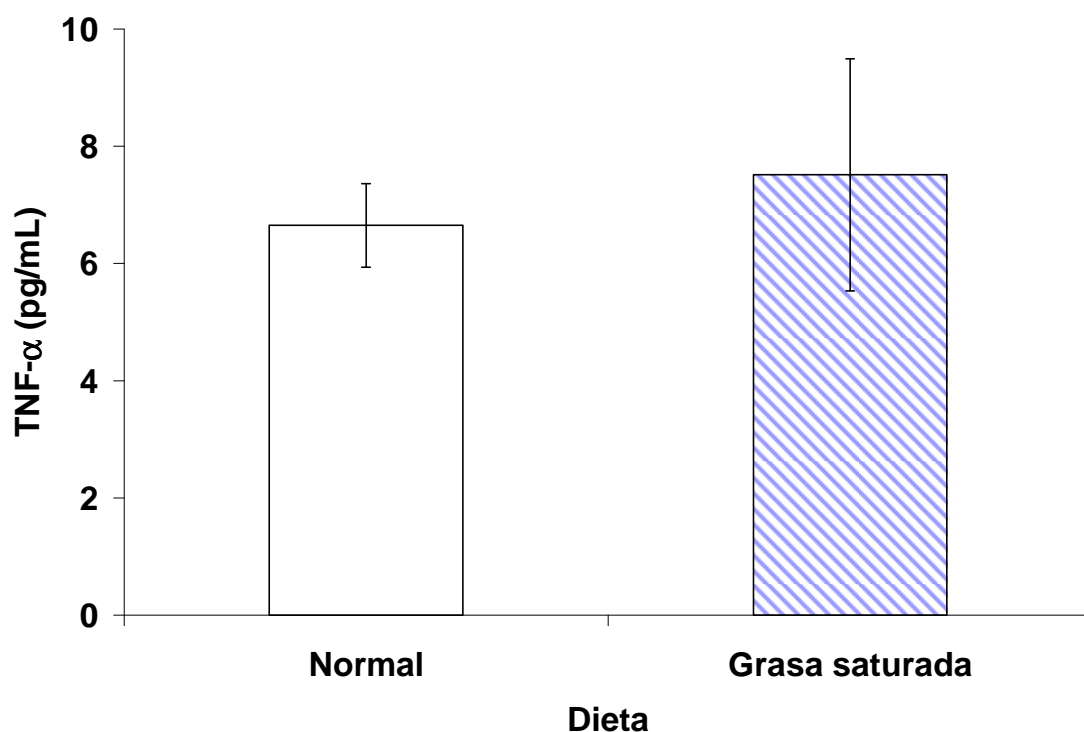


Figura 19. Efecto del consumo de grasa saturada sobre las concentraciones plasmáticas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media \pm error estándar.

A pesar de que diversos estudios han mostrado una correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas de TNF- α , el nivel de adiposidad y consumo de grasas, los resultados obtenidos en este estudio no indican dicha tendencia. Lo anterior puede deberse a que el nivel de adiposidad encontrado no es suficientemente elevado para observar cambios en las concentraciones plasmáticas de dicha proteína. Sewter *et al.*, (1999) demostraron que en condiciones fisiológicas normales o ligeramente incrementadas de tejido adiposo en el organismo, la secreción TNF- α es baja. Sin embargo, Hotamisilgil *et al.* (1995) encontraron niveles incrementados de esta proteína en el plasma, pero en individuos con obesidad mórbida, lo cual indica que la sobreproducción de esta proteína por el tejido adiposo puede ser posible únicamente en estados de adiposidad muy elevados.

Con los resultados obtenidos, se puede sugerir que el TNF- α , no representa un marcador de riesgo importante asociado al desarrollo de las alteraciones metabólicas encontradas en etapas tempranas de crecimiento. Sin embargo, Dixon *et al.* (2009), encontraron elevaciones en la concentración de proteínas en el plasma como interleucina 6 (IL-6), proteína C reactiva (CRP) y leptina que son considerados marcadores de riesgo para el desarrollo de alteraciones metabólicas en etapas tempranas de crecimiento.

7.8.2 Adiponectina

La adiponectina es un adipocina antiinflamatoria capaz de regular el balance energético al estimular la oxidación de ácidos grasos, reducir los niveles plasmáticos de triglicéridos e incrementar la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas se encuentran en estrecha relación con el nivel de adiposidad, ya que como muestran diversos estudios, en un estado de obesidad se ven disminuidas debido al estado inflamatorio de bajo grado presente. Bajo esta condición, las citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α son las principales citocinas que inhiben su síntesis en tejido

adiposo, y a su vez inducen la producción de proteína C reactiva en el hígado (Fu *et al.*, 2005; Palomer *et al.*, 2005; Takemura *et al.*, 2007).

El consumo elevado de grasa saturada produjo una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de adiponectina en el grupo alimentado con la dieta alta en grasa saturada, con respecto al grupo alimentado con dieta normal (15.52 ± 1.24 y 19.08 ± 1.92 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente), ($P < 0.05$) (Figura 20). Además se encontró una correlación negativa entre el consumo de grasa saturada y las concentración de adiponectina ($r = -0.49$; $P = 0.05$).

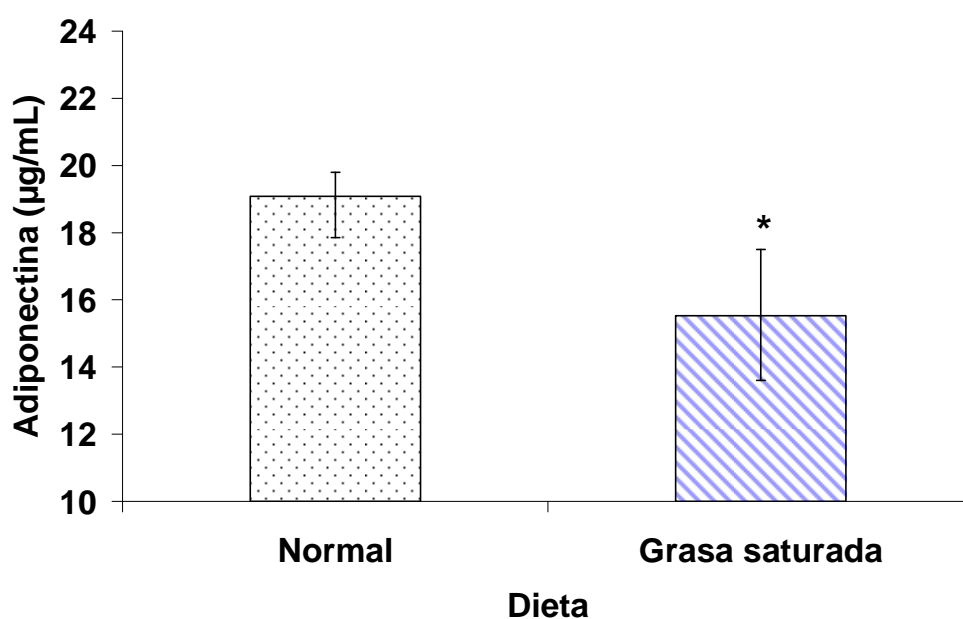


Figura 20. Efecto del consumo de grasa saturada sobre las concentraciones plasmáticas de adiponectina. Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media \pm error estándar. *Indica diferencia estadística significativa con un valor de $P < 0.05$.

La disminución observada en las concentraciones de adiponectina, puede ser a causa del mayor nivel de adiposidad visceral, ya que como se menciono anteriormente la disminución en las concentraciones plasmáticas de adiponectina, se observa cuando está presente un ambiente inflamatorio de bajo grado, es decir, cuando los niveles de citocinas como $\text{TNF-}\alpha$ e IL 6 se

encuentran por arriba de sus concentraciones fisiológicas. Sin embargo, en este modelo no se puede asegurar que se trate de este efecto debido a que la única citocina proinflamatoria cuantificada fue TNF- α , la cual no muestra signos de alteraciones por efecto del consumo de grasa saturada. A pesar de esto, cabe la posibilidad, de que exista una inflamación de bajo grado, debido a que algunos estudios han demostrado que la disminución de las concentraciones plasmáticas de adiponectina se debe principalmente a la inhibición de su síntesis en el tejido adiposo por efecto acción de la IL-6. Ya que dicho efecto no se ha observado que lo lleve a cabo el TNF- α (Bastard *et al.*, 2006; Ouchi *et al.*, 2007). Lo anterior confirma la hipótesis de que ésta citocina no es un marcador de riesgo en etapas tempranas de crecimiento.

7.8.3 Proteína C reactiva

Las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva (CRP) se incrementaron significativamente ($p < 0.01$) en los animales alimentados con la dieta alta en grasa saturada con respecto a los que consumieron una dieta normal (999.8 ± 57.0 y 793.5 ± 23.4 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente), como se muestra en la figura 21. Este efecto es indicativo de la presencia de una inflamación de bajo grado, factor de riesgo importante en el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y principalmente enfermedad cardiovascular en adultos (Aeberli *et al.*, 2006).

La producción de proteína C reactiva se lleva a cabo principalmente en el hígado, estimulada por la acción de citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF- α e IL-1 β . Estas citocinas activan diversos factores de transcripción como el activador de transcripción 3 (STAT-3), miembros de la familia C/EBP (C/EBP β y δ), y el factor de transcripción nuclear (NF κ B) subunidades p50 y p65, que activan la expresión, síntesis y liberación al plasma de CRP (Ivashchenko *et al.*, 2005; Jabs *et al.*, 2005). A pesar de que en el presente estudio las concentraciones de proteína C reactiva en el plasma se incrementaron, no se puede asegurar que se haya dado por el mecanismo de las citocinas proinflamatorias, debido a que las concentraciones TNF- α no mostraron un

incremento en las ratas alimentadas con dietas altas en grasa saturada. Sin embargo, es posible que la mayor producción de CRP se este llevando a cabo por inducción de IL-6, citocina que se vuelve un punto importante de cuantificación en este modelo animal, ya que se ha demostrado que la IL-6 es el principal inductor de la producción de CRP en hígado y tejido adiposo (Visser *et al.*, 1999).

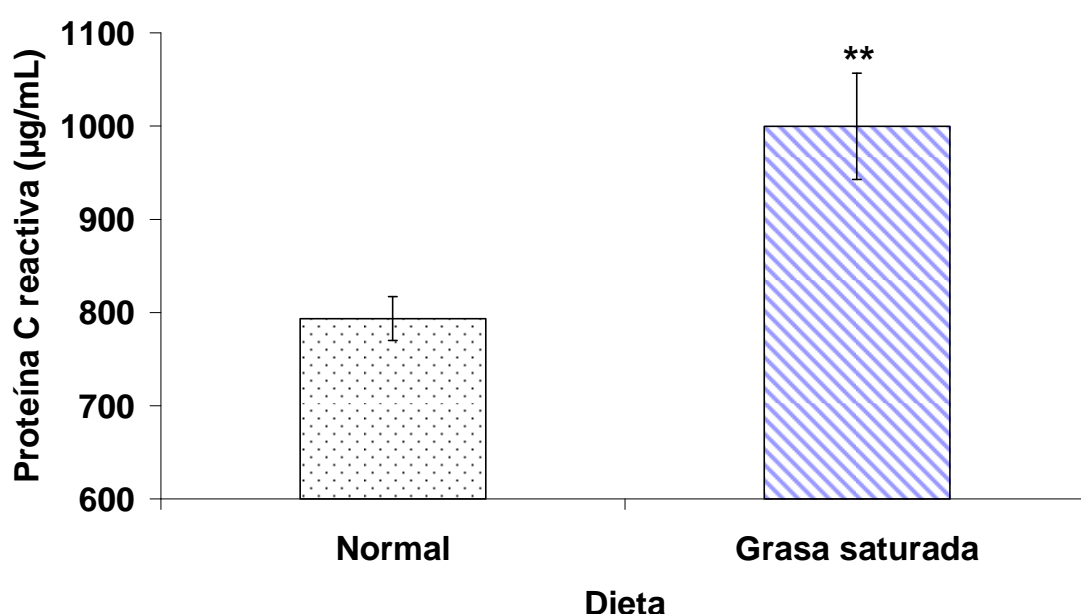


Figura 21. Efecto del consumo de grasa saturada sobre las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva. Dieta normal (Normal), dieta alta en grasa saturada (Grasa saturada). Los datos se presentan como la media \pm error estándar. ** Indica diferencia estadística significativa con un valor de $P < 0.01$.

Por otro lado, la mayor producción de CRP puede deberse al consumo de ácidos grasos saturados. Aeberli *et al.*, 2006, observó que un incremento en las concentraciones de ácidos grasos libres en el plasma, favorecen una mayor producción de proteínas de fase aguda y citocinas proinflamatorias en hígado, riñón y tejido adiposo, al activar a la cinasa de proteína C (PKC). Dicha enzima desencadena una serie de señalizaciones intracelulares que conllevan a la activación del factor nuclear de transcripción kappa B (NF κ B) quien induce la expresión de CRP y citocinas proinflamatorias en dichos tejidos (Ivashchenko *et al.*, 2005; Jabs *et al.*, 2005).

A pesar de que todos los tejidos mencionados anteriormente participan en la producción y liberación al plasma de CRP, de acuerdo a los resultados de este estudio, podemos inferir que el riñón no es un órgano importante en la producción y liberación de esta proteína al plasma, ya que el nivel de expresión no mostró incrementos importantes en la expresión con respecto al grupo alimentación normal, como se muestra en la figura 22.

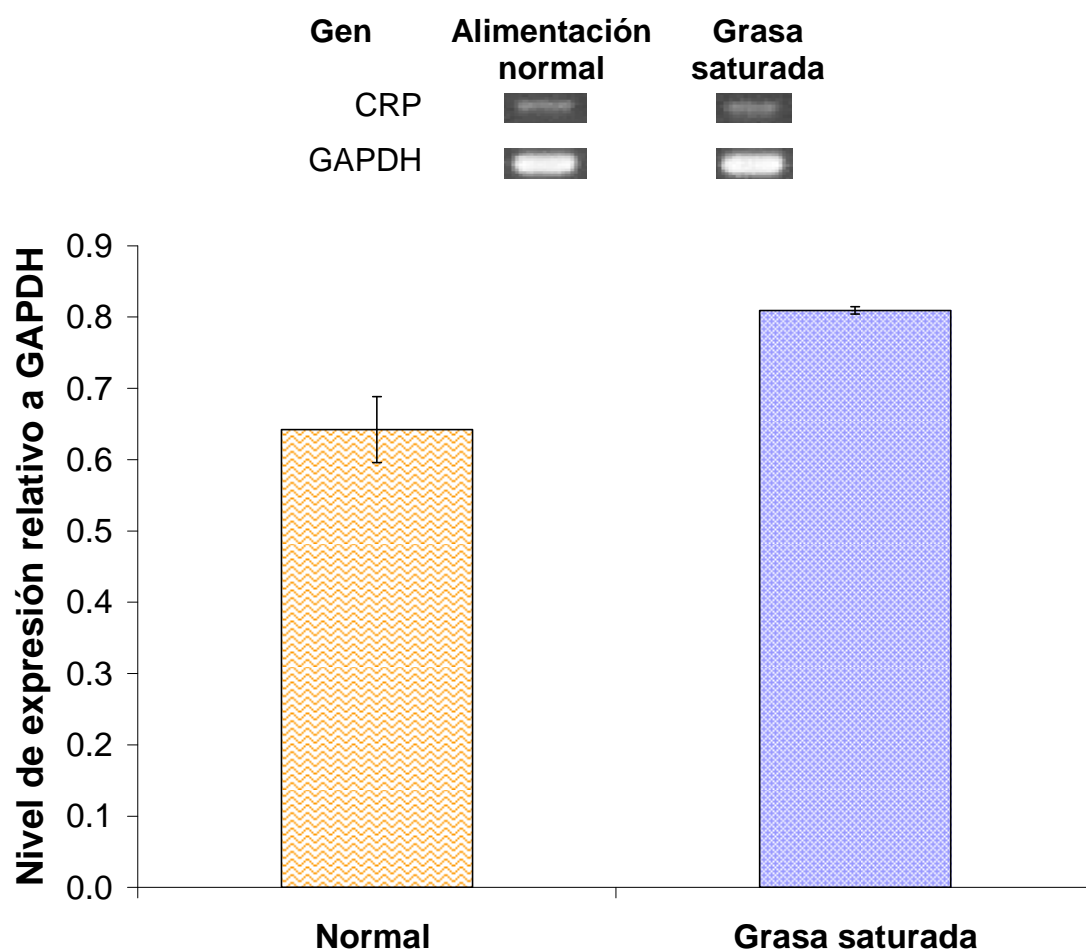


Figura 22. Nivel de expresión de proteína C reactiva. Proteína C Reactiva (CRP). Gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH). El nivel de expresión genética se expresa mediante la relación de la intensidad de las bandas relativo a la de GAPDH.

La proteína C reactiva se ha relacionado principalmente con el desarrollo de alteraciones cardiovasculares; también se considera un buen predictor del riesgo al desarrollo de resistencia a la insulina en población adulta. A pesar de que los datos en población infantil son limitados, se ha sugerido también como un marcador de riesgo cardiovascular independiente del nivel de adiposidad. Sin embargo, los resultados sugieren que la proteína C reactiva en etapas

tempranas de crecimiento puede ser un posible marcador pronóstico para el desarrollo de alteraciones renales y resistencia a la insulina más que para daño cardiovascular, ya que no se observaron cambios en el nivel de presión arterial (sistólica y diastólica), ni en el perfil de lípidos, pero cabe la posibilidad, de que un incremento en las concentraciones de CRP en etapas tempranas de desarrollo sea un marcador de riesgo para el desarrollo de alteraciones cardiovasculares en etapas posteriores de vida.

7.9 Efecto del consumo de grasa saturada sobre el perfil de expresión genética en el riñón.

La nutrición es un proceso complejo que permite el ciclo de la vida, al que abastece de sustancias que participan como fuentes de energía en la estructura celular y en el control del metabolismo, para mantener la función y la homeostasis corporal (Gómez, 2007).

El estado nutricional es considerado por diversos autores, como un fenotipo resultado de la interacción entre la información genética de cada persona, su medio físico, biológico, emocional y social. Los factores ambientales involucrados en la homeostasis de los organismos son varios, entre los que destaca la dieta, que influye directamente sobre la incidencia de enfermedades crónicas. Los alimentos ingeridos tienen miles de sustancias biológicamente activas, muchas de las cuales pueden tener un benéfico potencial para la salud o incluso pueden ser deletéreas. Ya que se sabe que los componentes de la dieta (nutrimentos), pueden alterar la expresión genética de manera directa o indirecta al interactuar con el genoma (ADN) (Mataix, 2002; Gómez, 2007). Dicha interacción se da al participar como ligandos para la activación de factores de transcripción que favorezcan la síntesis de otras proteínas, o activando rutas metabólicas primarias y secundarias, alterando de esta manera la concentración de sustratos o intermediarios.

Debido a que la interacción entre la genética, la dieta y el medio ambiente influyen directamente sobre el estado de salud-enfermedad, en este

estudio se evaluó el efecto del consumo de grasa saturada sobre el perfil de expresión genética en el riñón. Analizando el nivel de expresión de ochenta y cuatro genes, de los cuales, solo en 15 se detectaron cambios significativos. Entre ellos se encuentran genes que codifican para factores de transcripción, factores de secreción, receptores, canales, transductores de señal intracelular y enzimas metabólicas, como se muestra en el cuadro 4.

Cuadro 4. Perfil de expresión genética diferencial en riñón por efecto de la grasa saturada.

No. de gen	No. de acceso al banco de genes	Símbolo	Descripción	Gen	Función	Nivel de expresión*
1	XM_342346	Nfkb1	Factor de transcripción nuclear kappa, Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1, p105	NF-κB	Factores de transcripción	↓ 1.8
2	XM_213329	Srebf1	Factor de transcripción de proteínas de unión al elemento de respuesta a esteroides- 1	ADD-1, Srebp1		↓ 3.0
3	XM001079064	Foxc2	Forkhead box C2	Fkh14, Fkhl14, Hfhbf3		↓ 2.0
4	NM_012560	Foxg1	Forkhead box G1	BF1A, Fkhl1, RATBF1A		↑ 2.5
5	NM_031116	Ccl5	Quimioquina (C-C motif) ligando 5	Rantes, Scya5	Factores secretados	↓ 4.1
6	NM_012854	Il10	Interleucina 10	IL10X		↑ 1.9
7	NM_021578	Tgfb1	Factor de crecimiento transformante, beta 1	-		↓ 1.8
8	NM_017191	Adra1a	Receptor alfa adrenérgico-1A	Adra1c	Receptores y canales celulares	↓ 2.0
9	NM_012909	Aqp2	Acuaporina 2 (ducto colector)	AQP-2, MGC156502, aquaporin-2		↑ 1.7
10	NM_030991	Snap25	Proteína 25 asociada al sinaptosoma	MGC105414, SNAP-25B		↑ 2.3
11	NM_013196	Ppara	Receptor alfa activado de proliferación de peroxisomas	PPAR		↓ 1.8
12	NM_022199	Dusp4	Fosfatasa dual específica 4	Mkp-2, Mkp2	Transductores de señal	↑ 1.8
13	XM_341399	Mapk8	Proteína cinasa 8 activada por mitógenos	JNK		↑ 1.8
14	NM_016987	Acly	ATP citrato liasa	ACL, Clatp, MGC124629		Enzimas metabólicas
15	NM_013098	G6pc	Glucosa-6-fosfatasa, subunidad catalítica	G6PASE, MGC93613	↓ 4.0	

* El cambio en el nivel de expresión genética se presentan en (↑) sobreexpresión e (↓) inhibición de la expresión, con un nivel de ± 1.5 veces.

El consumo de grasa saturada durante etapas tempranas de crecimiento, condujo a cambios en el nivel transcripcional de los genes

mostrados en el cuadro anterior. Modificaciones transcripcionales que pueden en mayor o menor medida alterar procesos fisiológicos y metabólicos en el riñón.

Como se menciona anteriormente, la dieta y el ambiente son los factores que influyen directamente sobre la expresión genética, que conducen a un funcionamiento adecuado o inadecuado de un órgano en particular. En este caso en el riñón, logramos observar que el gen *NFκB1* que codifica para la proteína de 105 kilodaltones (kDa) que da origen al factor nuclear de transcripción kappa B (NFκB), al sufrir un proceso cotraduccional que produce la subunidad de 50 kDa que forma parte del complejo NFκB. Este complejo, una vez formado, muestra un efecto pleiotrópico al inducir la transcripción de genes involucrados en varios procesos biológicos como son, la inflamación, la inmunidad, la diferenciación y el crecimiento celular, la tumorigénesis, además de prevenir la apoptosis celular. En condiciones normales el complejo NFκB se encuentra en el citoplasma celular unido a la proteína IκB que lo mantiene inactivo. Sin embargo, cuando la célula recibe una señal de estrés por citocinas proinflamatorias o especies reactivas de oxígeno, se activa la enzima IKK. Kinasa que fosforila a IκB rompiendo la unión con NFκB, lo que genera la translocación de este complejo al núcleo. Una vez dentro, la subunidad de 50 kDa se une a secuencias específicas del DNA para regular la expresión de diversos genes (Tak *et al.*, 2001). La transcripción adecuada de este gen juega un papel fundamental en la prevención de apoptosis celular. En este estudio, se encontró inhibida la expresión del gen *NFκB1* en un nivel de -1.8 veces. Este resultado concuerda con Woods *et al.* 2002, quienes concluyen que la inhibición de la expresión del NFκB en el riñón se relaciona con la presencia de alteraciones renales en su modelo animal. Ya que dicha inhibición produjo una susceptibilidad en las células renales al efecto tóxico de agentes, como el mercurio en su caso. Sin embargo, es posible que la inhibición de la expresión del *NFκB*, por efecto del consumo de grasa saturada, indujera a que las células renales fueran más sensibles al efecto tóxico de los ácidos grasos saturados, lo cual condujo a la presencia de proteinuria en los animales en estudio. Ya que se ha demostrado, que los ácidos grasos libres en el plasma y una

acumulación excesiva de triglicéridos en los tejidos, desarrollan efectos lipotóxicos que conducen a disfunción y daño celular, y en el riñón específicamente, generan daño tubular crónico que conducen a la presencia de proteinuria y progresión a nefropatía (Weinberg, 2006).

Por otro lado, la expresión del gen *NFκB1* participa además en la regulación de la expresión de otros genes como el TGF-β y Ccl5 que participan en el desarrollo de daño renal, induciendo la producción de colágenos, matriz extracelular y activación de moléculas del sistema inmune como VCAM-1 (Goumenos *et al.*, 2002). Sin embargo, en este modelo, la expresión de los genes TGF-β y Ccl5 se encontró inhibida en un nivel de -1.8 y -4 veces respectivamente. Inhibiciones que pueden estar controladas por la disminución en la expresión del gen *NFκB1*, principal regulador. Así mismo, no se mostraron cambios en el nivel de expresión de la molécula de adhesión VCAM-1, efecto que puede estar regulado por la misma inhibición de *NFκB1* (Figura 23).

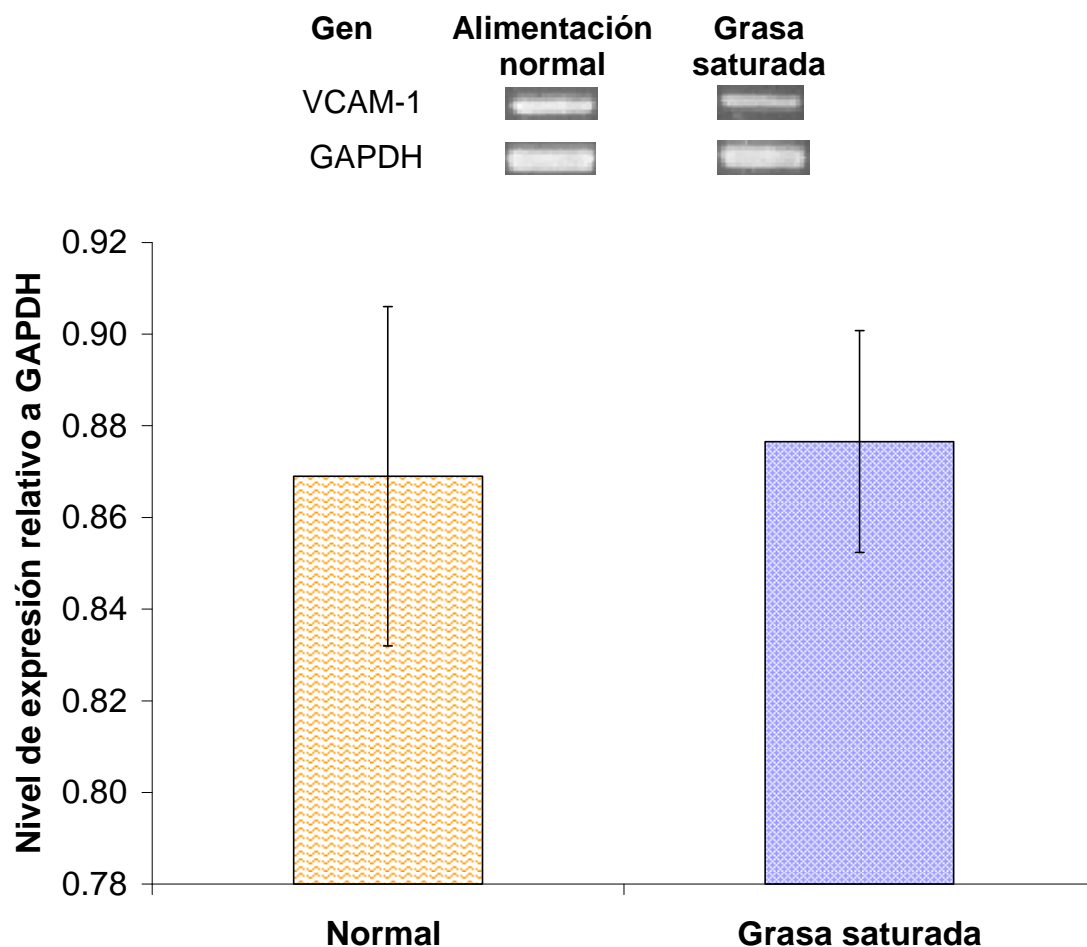


Figura 23. Nivel de expresión genética de molécula de adhesión vascular-1 en el riñón. Molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1). Gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH). El nivel de expresión genética se expresa mediante la relación de la intensidad de las bandas relativo a la de GAPDH.

Estos resultados, sugieren que la proteinuria detectada en los animales que recibieron la dieta alta en grasa saturada puede deberse a los cambios en la estructura glomerular posiblemente causados por el efecto tóxico de los ácidos grasos más que por la producción de materia extracelular, activación de moléculas de adhesión en el riñón y procesos inflamatorios.

En este sentido, el gen *IL10* codifica para la proteína interleucina 10, una citocina antiinflamatoria capaz de evitar el proceso inflamatorio en diversos órganos. La cual al unirse con el NFκB en el citoplasma, evita su translocación al núcleo y por lo tanto la transcripción de genes inflamatorios que codifican para moléculas de adhesión (VCAM e ICAM), citocinas proinflamatorias (IL-1,

IL-6 y TNF- α) y factores quimiotácticos (IL-8, quimiocinas CC) (Deng *et al.*, 2001; Stenvinkei *et al.*, 2005). En este estudio, el gen *IL10* se encontró sobreexpresado en un nivel de 1.9 veces, nivel transcripcional que puede relacionarse con la disminución en el nivel de expresión de los genes TGF- β y *Ccl5*, como se menciona anteriormente. Efectos que se sugiere, confirman la inactivación de procesos inflamatorios en el riñón.

Así mismo el consumo de grasa saturada condujo a la sobreexpresión del gen *Mapk8* en un nivel de 1.8 veces. Este gen codifica para una proteína que actúa como punto de integración de múltiples señales bioquímicas en una amplia variedad de procesos celulares tales como proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Su transcripción es regulada por ácidos grasos libres y citocinas proinflamatorias presentes en el plasma (Hirosumi *et al.*, 2002). Además, algunos autores como Ma *et al.*, (2007) han encontrado que la expresión del gen *Mapk8* se asocia positivamente con el nivel de transcripción de genes apoptóticos que conducen al daño y a la destrucción de células tubulares del riñón. Por lo que es posible, que la sobreexpresión de dicho gen se encuentre relacionada con la presencia de algún proceso apoptótico en las células renales. Lo que permitiría cambios estructurales en los glomérulos del riñón y la presencia de proteinuria, la cual fue detectada en los animales que recibieron la dieta alta en grasa saturada.

Por otra parte, Hirosumi *et al.*, (2002) encontraron que el gen *Mapk8* es un mediador potencial del desarrollo de la obesidad y de la resistencia a la insulina. Al observar que la inhibición en el nivel de transcripción conduce a una disminución en el nivel de adiposidad y a una mejora en la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo. A pesar de que en este estudio solo se evaluó su expresión en el riñón, es posible que su expresión se encuentre también incrementada en otros tejidos como el adiposo, ya que la sobreexpresión encontrada en el riñón de los animales que consumieron la dieta alta en grasa saturada, mostraron mayor almacenamiento de tejido adiposo en la zona visceral y resistencia a la insulina sistémica.

A la fecha, se han reportado una gran variedad de genes que participan positiva o negativamente en el desarrollo de la obesidad. Así, por ejemplo, y aunque la función del gen *Foxc2* aún se encuentra poco estudiada, se ha demostrado que confiere protección contra el desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina. Esto al mejorar la sensibilidad a la insulina y la sensibilidad adrenérgica en los adipocitos, efectos que evitan un acumulo excesivo de triglicéridos en el tejido adiposo (Cederberg *et al.*, 2001; Kovacs *et al.*, 2003; Yamada *et al.*, 2006). A pesar de que la función de este gen no está bien caracterizada en el riñón, se sugiere que puede tener una función similar a la del tejido adiposo. Ya que el nivel de expresión encontrado en el riñón fue de -2 veces, efecto que podemos relacionar con una acumulación incrementada de triglicéridos en este órgano. Ya que, los animales que recibieron la dieta alta en grasa saturada, presentaron un almacenamiento de triglicéridos significativamente mayor ($p < 0.05$) en comparación a los que recibieron la dieta normal (12.57 ± 0.90 mg/g de tejido vs 7.82 ± 0.49 mg/g de tejido, respectivamente).

Al mismo tiempo, debido a que el gen *Foxc2* tiene la capacidad de regular y mejorar la sensibilidad adrenérgica, para evitar la acumulación de triglicéridos en los adipocitos, la disminución en la expresión del gen *Foxc2* en el riñón, podría estar directamente relacionada con la baja expresión del gen *Adra1a* (en este estudio se encontró un nivel de -2 veces). Este gen codifica para los receptores adrenérgicos alfa-1, que al ser activados en el tejido adiposo inducen lipólisis. Sin embargo, no existe suficiente evidencia de que estos receptores lleven a cabo la misma función en el riñón. Una posibilidad sería que su inhibición estuviera relacionada con la baja oxidación de ácidos grasos y la mayor acumulación de triglicéridos en las células renales.

Así mismo, se encontró una sobreexpresión en el gen *FoxG1* en el riñón en un nivel de 2.5 veces. Gen que en algunos estudios ha sido identificado como un represor transcripcional (Kim *et al.*, 2009). Sin embargo, no existe suficiente evidencia de su función en el riñón.

Se han identificado también a otro grupo de genes, que participan en la regulación de la sensibilidad a la insulina, como por ejemplo el gen *Dusp4*. En este estudio, dicho gen mostró una sobreexpresión en el riñón en un nivel de 1.8 veces. Este gen codifica para una enzima capaz de eliminar grupos fosfato de los residuos de serina, treonina y de tirosina de la subunidad β del receptor de insulina. Por lo cuál es un regulador importante de la cascada de señalización de la insulina y de la adecuada transcripción de genes involucrados en la regulación de procesos fisiológicos en diversos tejidos como el hígado, músculo y riñón. La sobreexpresión encontrada en este estudio podría estar relacionada con algún grado de resistencia a la insulina en el riñón. Lo que podría estar afectando, de alguna manera, procesos fisiológicos y metabólicos, como la gluconeogénesis. Algunos autores han encontrado que la gluconeogénesis es inhibida en el hígado por acción de la proteína *Dusp4*, al suprimir la expresión de enzimas gluconeogénicas como fosfoenolpiruvato carboxicinas y glucosa 6 fosfatasa. Esta última elimina el grupo fosfato de la glucosa-6-fosfato lo que se convierte en glucosa y es liberada al plasma (Berasi *et al.*, 2006). Con los resultados obtenidos, se puede sugerir la gluconeogénesis se encuentra inhibida en el riñón, por efecto de *DUSP4*, ya que la sobreexpresión de este gen coincide con la inhibición del gen *G6Pc* en un nivel de -4 veces, que codifica para la enzima glucosa-6-fosfatasa. Por lo tanto, es posible que la alimentación alta en grasa saturada sea capaz de modificar el estado metabólico del riñón, quizás, disminuyendo la gluconeogénesis.

Similarmente, el perfil de expresión genética encontrada en el riñón, indica una posible modificación en el metabolismo de lípidos. Ya que se observó una inhibición en la expresión del gen *Srebf1* en un nivel de -3 veces, así como del gen *Ppara* en un nivel de -1.8 veces. Por un lado, el gen *Srebf1* induce la expresión de genes lipogénicos, involucrados en la síntesis de ácidos grasos, como el gen *Acly*. Este gen codifica para la enzima ATP citrato liasa que cataliza el inicio de la síntesis de ácidos grasos por medio de la formación de acetil-CoA y oxoalacetato a partir del citrato y CoA. Siendo el Acetil-CoA el precursor para la síntesis de colesterol y ácidos grasos *de novo* en el hígado principalmente (Shimano *et al.*, 1999; Horton *et al.*, 2002). La disminución en el

nivel de expresión del gen *Srebf1* observado en el riñón, resulta ser congruente, ya que este órgano no tiene la capacidad de realizar síntesis de ácidos grasos de novo en comparación con el hígado. Sin embargo, la oxidación de ácidos grasos en el riñón parece estar disminuida, debido a que el gen *Ppara* es capaz de activar la transcripción de genes involucrados en la β -oxidación en diversos órganos (Djouadi *et al.*, 2001). Al observar al gen *Ppara* inhibido en el riñón, se puede sugerir que dicho efecto condujo a la baja oxidación de ácidos grasos e hizo más susceptible a las células renales a un mayor almacenamiento de ácidos grasos y triglicéridos, como se mostró en los animales que recibieron la dieta alta en grasa saturada. Además, la mayor acumulación de triglicéridos en el riñón, podría estar directamente relacionada con la disminución de la concentración plasmática de triglicéridos observada en los animales que recibieron la dieta alta en grasa saturada (Cuadro 3).

Además de observar una modificación en el metabolismo de las células renales, el consumo de grasa saturada, indujo a cambios funcionales en el riñón. Al observar cambios en el nivel de expresión de genes involucrados en la reabsorción de sodio y agua en los túbulos renales. Por un lado, se observó una sobreexpresión del gen *Snap25* en un nivel de 2.3 veces, el cual codifica para la proteína Snap25 quien participa en el proceso de fusión de vesículas de secreción a la membrana plasmática celular (Bajohrs *et al.*, 2005). En las células tubulares del riñón, participa en la unión de las vesículas que contienen los canales llamados acuaporinas a la membrana de dichas células, permitiendo la inserción de los canales acuaporina en los túbulos renales para permitir la reabsorción de agua y sodio (Shukla *et al.*, 2001). Además se logró observar una sobreexpresión del gen *Aqp2* en un nivel de 1.7 veces, quien codifica para los canales acuaporina 2, los que permiten la reabsorción de agua y sodio en los túbulos renales. Resultados que sugieren que los animales que recibieron la dieta alta en grasa saturada, presentan una reabsorción incrementada de agua y sodio. Lo cual se comprobó al observar que el volumen de orina de estos animales, fue menor con respecto a los que recibieron la dieta normal.

VIII. Conclusiones

El consumo de grasa saturada durante etapas tempranas de crecimiento no induce aumento en el peso corporal, pero si genera un almacenamiento en exceso de tejido adiposo en lo zona visceral, factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones metabólicas.

El efecto del consumo de grasa saturada no modifica los niveles de glucosa en ayuno, pero altera la utilización de este carbohidrato, demostrado mediante la curva de tolerancia a la glucosa.

La cuantificación de glucosa e insulina en ayuno, además de la realización de una curva de tolerancia a la glucosa, son más sensibles para la detección de alteraciones en el metabolismo de glucosa.

Los niveles elevados de proteína C reactiva, sugieren que existe un estado patológico. Sin embargo, los animales no mostraron cambios en los marcadores de diagnóstico utilizados para enfermedades cardiovasculares.

El consumo de grasa saturada podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones fisiológicas y metabólicas en el riñón.

Referencias bibliográficas

- Abrass, C.K. 2004. Overview: Obesity: What does it have to do with kidney disease?. *J. Am. Soc. Neph.* 15: 2768-2772.
- Aeberli, I., Molinari, L., Spinass, G., Lehmann, R., l'Allemand, D., Zimmermann, M.B. 2006. Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children. *Am. J. Clin. Nutr.* 84: 748-755.
- American Diabetes Association (ADA). 2004. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 27 (Suppl 1): S11-S14.
- Arce-Torres, M.A., Haro-Acosta, M.E., Ponce y Ponce De León, G., Núñez-Soria, A.A., Ruiz-Esparza, J., Robinson-Navarro, O.M. 2008. Aterogénesis. *RESPYN.* 9 (4). Consultada el 19 de noviembre de 2009 en http://www.respyn.uanl.mx/ix/4/ensayo/ensayo-aterogenesis_ok.htm
- Arner, P. 2005. Insulin resistance in type 2 diabetes - rol of the adipokines. *Curr. Mol. Med.* 5: 333-339.
- Baena-Diez, J., Álvarez, B., Piñol, P., Martín, R., Nicolau, M., Altes, A. 2002. Asociación entre la agrupación (clustering) de factores de riesgo cardiovascular y el riesgo de enfermedad cardiovascular. *Rev. Esp. Salud Pub.* 76: 7-15.
- Bajohrs, M., Darios, F., Peak-Chew, C.Y., Davletov, B. 2005. Promiscuous interaction of SNAP-25 with all plasma membrane syntaxins in a neuroendocrine cell. *Biochem. J.* 392: 283-289.
- Barquera, S., Tolentino, L., Rivera-Domarco, J. 2005. El consumo de alimentos en México. *Sobrepeso y Obesidad.* 1ª edición. México. Instituto Nacional de Salud Pública. 59-66.
- Barquera, S., Flores, M., Olaiz-Fernández, G., Monterrubio, E., Villalpando, S., González, C., Rivera, J.A., Sepúlveda, J. 2007. Dyslipidemias and obesity in México. *Salud púb. Méx.* 49 (3): S338-S347.
- Bastard, J.P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M.J., Caron, M., Vidal, H., Capeau, J., Feve, B. 2006. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur. Cytokine. Netw.* 17 (1): 4-12.
- Berasi, S.P., Huard, C., Li, D., Shih, H.H., Sun, Y., Zhong, W., Paulsen, J.E., Brown, E.L., Gimeno, R.E., Martinez, R.V. 2006. Inhibition of Gluconeogenesis through transcriptional activation of EGR1 and DUSP4 by AMP-activated kinase. *J. Biol. Chem.* 281 (37): 27167-27177.
- Bessesen, D.H., Bull, S., Cornier, M.A. 2008. Trafficking of dietary fat and resistance to obesity. *Physiol. Behav.* 94 (5): 681-688.

- Cederberg, A., Gronning, L.M., Ahre'n, B., Taske'n, K., Carlsson, P., Enerba'ck, S. 2001. FOXC2 is a winged helix gene that counteracts obesity, hypertriglyceridemia and diet-induced insulin resistance *Cell*. 106: 563-573.
- Chen, J., Muntner, P., Hamm, L.L., Fonseca, V., Batuman, V., Whelton, P.K., He, J. 2003. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14: 469-477.
- Colín-Ramírez, E., Castillo-Martínez, L., Orea-Tejeda, A., Villa-Romero, A.R., Vergara-Castañeda, A., Asensio-Lafuente, E. 2009. Waist circumference and fat intake are associated with high blood pressure in mexican children aged 8 to 10 years. *J. Am. Diet. Assoc.* 109 (6): 996-1003.
- Coppack, S.W. 2001. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *P. Nutr Soc.* 60: 349-356.
- Cornish, M.L., Chechi, K., Cheema, S.K. 2006. The role of dietary fats in hypertension, obesity and insulin resistance: a comparative study of animals and humans in fetal and adult life. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2 (1): 29-43.
- Deng, J., Kohda, Y., Chiao, H., Wang, Y., HU, X., Hewitt, S.M., Miyaji, T., McLeroy, P., Nibhanupudy, B., Li, S., Star, R.A. 2001. Interleukin-10 inhibits ischemic and cisplatin-induced acute renal injury. *Kidney Int.* 60: 2118-2128.
- Devaraj, S., Singh, U., Jialal, I. 2009. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem.* 55 (2): 229-238.
- Dixon, D., Meng, H., Goldberg, R., Schneiderman, N., Delamater, A. 2009. Stress and body mass index each contributes independently to tumor necrosis factor- α production in prepubescent latino children. *J. Pediatr. Nurs.* 24 (5): 378-388.
- Djouadi, F., Bastin, J. 2001. PPAR α gene expression in the developing rat kidney: role of glucocorticoids. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12: 1197-1203.
- Dobrian, A., Davies, M.J., Schriver, S.D., Lauterio, T.J., Prewitt, R.L. 2001. Oxidative stress in a rat model of obesity-induced hypertension. *Hypertension.* 37; 554-560.
- Domínguez-Reyes, C.A. 2007. Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Rev. Endocrinol. Nutr.* 15 (3): 149-155.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). 2006. 2ª Edición. México. Instituto Nacional de Salud Pública.

- Estrada, P.N., Bajo, M.A., Del Peso, G., Iglesias, P., Díez, J.J., Fernández-Reyes, M.J., Grande, C. 2006. Hipoadiponectinemia: A cardiovascular risk factor in uremia. *Nefrología*. 26 (6): 653-657.
- Fasshauer, M., Paschke, R. 2003. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetología*. 46: 1594-1603.
- Flores, M., Campirano, F., Campos-Nonato I., Rivera, J.A., Safdie, M., Barquera, S. 2003. Consumo de energía y nutrientes en niños mexicanos preescolares y escolares: Encuesta Nacional de Nutrición. *Salud Públ. Méx.* 45 (4): 540-550.
- Fu, Y., Luo, N., Klein, R.L., Garvey, W.T. 2005. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J. Lip. Res.* 46: 1369-1379.
- Gabay, C., Kushner, I. 1999. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New Engl. J. Med.* 340 (6): 448- 455.
- Gallardo, V., Avila, A., Unuane, N., Codner, E. 2006. Glicemia de ayuno versus prueba de tolerancia oral a la glucosa en la detección de intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. *Rev. Méd. Chile.* 134: 1146-1152.
- Gómez Ayala, A. E. 2007. Nutrigenómica y nutrigenética: La relación entre la alimentación, la salud y la genómica. *O F F A R M.* 26 (4): 78-85.
- Goumenos, D.S., Tsakas, S., El-Nahas, A.M., Alexandri, S., Oldroyd, S., Kalliakmani, P., Vlachojannis, J.G. 2002. Transforming growth factor- β 1 in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 17: 2145-2152.
- Han, P., Zhang, Y.Y., Lu, Y., He, B., Zhang, W., Xia, F. 2008. Effects of different free fatty acids on insulin resistance in rats. *Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.* 7 (1): 91-96.
- Hirosumi, J., Tuncman, G., Chang, L., Görgün, C.Z., Uysal, K.T., Maeda, K., Karin, M., Hotamisligil, G.S. 2002. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 420 (6913): 333-336.
- Horton, J.D., Goldstein, J.L., Brown, M.S. 2002. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J. Clin. Inves.* 109 (9): 1125-1131.
- Hotamisligil, G., Arner, P., Caro, J., Atkinson, R., Spiegelman, B. 1995. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Inves.* 95: 2409-2415.

- Ivashchenko, Y., Kramer, F., Scha fer, S. 2005. Protein kinase C pathway is involved in transcriptional regulation of C-reactive protein synthesis in human hepatocytes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25: 186-192.
- Jabs, W.J., Busse, M., Kru Ger, S., Jocham, D., Steinhoff, J.R., Doehn, C. 2005. Expression of C-reactive protein by renal cell carcinomas and unaffected surrounding renal tissue. *Kidney Int.* 68: 2103-2110.
- Kahn, B.B., Flier, J.S. 2000. Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Inves.* 106 (4): 473-481.
- Kersten, S. 2001. Mechanims of nutricional and hormonal regulation of lipogenesis. *Eur. Mol. Biol. Org.* 2 (4): 282-286.
- Kim, T.H., Jo, S.W., Lee, Y.S., Kim, Y.J., Lee, S.C., Kim, W.J., Yun, S.J. 2009. forkhead box o-class 1 and forkhead box G1 as prognostic markers for bladder cancer. *J. Korean Med. Sci.* 24: 468-473.
- King, D.E., Egan, B.M., Geesey, M.E. 2003. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *Am. J. Cardiol.* 92 (11): 1335-1339.
- Klimcakova, E., Polak, J., Moro, C., Hejnova, J., Majercik, M., Viguerie, N., Berlan, M., Langin, D., Stich, V. 2006. Dynamic strength training improves insulin sensitivity without altering plasma levels and gene expression of adipokines in subcutaneous adipose tissue in obese men. *J. Clin. Endocr. Metabol.* 91(12):5107-5112.
- Knight, S.F., Quigley, J.E., Yuan, J., Roy, S.S., Elmarakby, A., Imig, J.D. 2008. Endothelial dysfunction and the development of renal injury in spontaneously hypertensive rats fed a high fat diet. *Hypertension.* 51(2): 352–359.
- Kopelan, PG. 2000. Obesity as a medical problem. *Nature.* 404: 635-643.
- Kovacs, P., Lehn-Stefan, A., Stumvoll, M., Bogardus, C., Baier, L.J. 2003. Genetic variation in the human winged helix/forkhead transcription factor gene *foxc2* in pima indians. *Diabetes* 52: 1292-1295.
- Kramer, H. 2006. Obesity and chronic kidney disease. *Contrib. Nephrol.* 151: 1-18.
- Kume, T., Deng, K., Hogan, B.L.M. 2000. Murine forkhead/winged helix genes *Foxc1* (Mf1) and *Foxc2* (Mfh1) are required for the early organogenesis of the kidney and urinary tract. *Development.* 127: 1387-1395.
- Langin, D. 2001. Diabetes, insulin secretion and the pancreatic beta cell mitochondrion. *New Engl. J. Med.* 345 (24): 1772-1775.
- Larter, C.Z., Farrell, G.C. 2006. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat?. *J. Hepatol.* 44 (2): 253-261.

- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R. 1951. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265-275.
- Luchsinger, J.A. 2008. Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and alzheimer's disease. an epidemiological perspective. *Eur. J. Pharmacol.* 585 (1): 119-129.
- Ma, F.Y., Flanc, R.S., Tesch, G.H., Han, Y., Atkins, R.C., Bennett, B.L., Friedman, G.C., Fan, J.H., Nikolic-Paterson, D.J. 2007. A pathogenic role for c-Jun amino-terminal kinase signaling in renal fibrosis and tubular cell apoptosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18: 472-484.
- Magkos, F., Sidossis, L.S. 2007. Recent advances in the measurement of adiponectin isoform distribution. *Curr. Opin. Clin. Nutr.* 10: 571-575.
- Mariotti, F., Hermier, D., Sarrat, C., Magné, J., Fénart, E., Evrard, J., Tomé, D., Huneau, J.F. 2008. Rapeseed protein inhibits the initiation of insulin resistance by a high-saturated fat, high sucrose diet in rats. *Brit. J. Nutr.* 100: 984-991.
- Martí, A., Marcos, A., Martínez, J.A. 2001. Obesity and immune function relationships. *Obes. Rev.* 2: 131-140.
- Martínez, J.A., Moreno, M.J., Marques-López, I., Martí, A. 2002. Causas de Obesidad. *Anales Sis. San. Nav.* 25 (supl. 1): 17-27.
- Matiax Verdú, J. 2002. Nutrición y alimentación humana. 1ª edición. Ergon. Vol. II. España. Pág. 1480.
- Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C. 1985. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia.* 28: 412-419.
- Milagro, F.I., Campión, J., Martínez, J.A. 2006. Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity.* 14 (7): 1118-1123.
- Miller, R.S., Becker, K.G., Prabhu, V., Cooke, D.W. 2008. Adipocyte gene expression is altered in formerly obese mice and as a function of diet composition. *J. Nutr.* 138: 1033-1038.
- Montecucco, F., Mach, F. 2008. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. *Clin. Interv. Aging.* 3 (2): 341-349.
- National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDI). 2009. The kidneys and how they work. Consultada el 31 de mayo de 2010 en <http://kidney.niddk.nih.gov/spanish/pubs/yourkidneys/index.htm>.

- National kidney foundation (NKF). 2010a. Glomerular Filtration Rate (GFR) and kidney function. Consultada el 01 de junio del 2010 en http://www.kidney.org/email_templates/KidneyCare/summer09/gfr.cfm.
- National kidney foundation (NKF). 2010b. Kidney Disease. Consultada el 01 de junio del 2010 en <http://www.kidney.org/kidneyDisease/>.
- Nistala, R., Whaley-Connell, A., Sowers, J.R. 2008. Redox control of renal function and hypertension. *Antioxid. Redox. Signal.* 10 (12): 2047-2089.
- Organización Mundial de la Salud. Mayo 2009a. Overweighth. Consultada el 20 de mayo de 2009 en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Organización Mundial de la Salud. Mayo 2009b. Overweighth. Consultada el 20 de mayo de 2009, en http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
- Osman, R., L'Allier, P.L., Elgharib, N., Tardif, J.C. 2006. Critical appraisal of C-reactive protein throughout the spectrum of cardiovascular disease. *Vasc. Health Risk Manag.* 2 (3): 221-237.
- Ouchi, N., Walsh, K. 2007. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin. Chim. acta.* 380 (1-2): 24-30.
- Palomer, X., Pérez, A., Blanco-Vaca, F. 2005. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin.* 124 (10): 388-395.
- Perichart-Perera, O., Balas-Nakash, M., Schiffman-Selechnik, E., Barbato-Dosal, A., Vadillo-Ortega, F. 2007. Obesity increases metabolic syndrome risk factors in school-aged children from an urban school in Mexico city. *J. Am. Diet. Assoc.* 107 (1): 81-91.
- Prentice, A.M. 2006. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Inter. J. Epidem.* 35: 93-99.
- Rippe, J., Crossley, S., Ringer, R. 1998. Obesity as a chronic disease: Modern medical and lifestyle management. *J. Am. Diet. Assoc.* 98 (2): S9-S15.
- Rosenbaum, M., Rudolph, L.L., Hirsch, J. 1997. Obesity. *New Engl. J. Med.* 337 (6): 396-407.
- Saieh, C., Lagomarsino, E. 2009. Hipertensión arterial y consumo de sal en pediatría. *Rev. Chil. Pediatr.* 80 (1): 11-20.
- Saltiel, A.R., Kahn, R. 2001. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 414: 799-806.

- Sanabria-Ferrand, P.A., González, L.A., Urrego, D.Z. 2007. Estilos de Vida Saludables en Profesionales de la Salud Colombianos: Estudio Exploratorio. *Rev. Méd.* 15 (2): 207-217.
- Saravanan, N., Haseeb, A., Ehtesham, N.Z., Ghafoorunissa. 2005. Differential effects of dietary saturated and trans-fatty acids on expression of genes associated with insulin sensitivity in rat adipose tissue. *Eur. J. Endocrinol.* 153: 159-165.
- Savino, A., Pelliccia, P., Chiarelli, F., Mohn, A. 2010. Obesity-related renal injury in childhood. *Horm. Res. Paediatr.* 73: 303-311.
- Schwartz, M.S., Chadha, A. 2008. Type 2 diabetes mellitus in childhood: obesity and insulin resistance. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 108: 518-524.
- Secretaría de Salud. 2009. Consume población mexicana 11% más grasas dañinas de lo permitido. Consultada el 10 de abril del 2009 en <http://www.presidencia.gob.mx/prensa/?contenido=42857>.
- Secretaría de Salud. 2006. *Obesidad Infantil*. Instituto Nacional de Salud Pública. 1ra. Edición. México.
- Sewter, C.P., Digby, J.E., Blows, F., Prins, J., O'Rahilly, S. 1999. Regulation of tumour necrosis factor- α release from human adipose tissue in vitro. *J. Endocrinol.* 163: 33-38.
- Shimano, H., Yahagi, N., Amemiya-Kudo, M., Hasty, A.H., Osuga, J., Tamura, Y., Shionoiri, F., Iizuka, Y., Ohashi, K., Harada, K., Gotoda, T., Ishibashi, S., Yamada, N. 1999. Sterol regulatory element-binding protein-1 as a key transcription factor for nutritional induction of lipogenic enzyme genes. *J. Biol. Chem.* 274 (50): 35832-35839.
- Shukla, A., Hager, H., Corydon, T.J., Bena, A.J. Dahl, R., Vajda, Z., Li, H., Hhöffmann, H.J., Nielsen, C. 2001. SNAP-25-associated Hrs-2 protein colocalizes with AQP2 in rat kidney collecting duct principal cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 281: F546-F556.
- Smith, A.D., Brands, M.W., Wang, M.H., Dorrance, A.M. 2006. Obesity-induced hipertensión develops in young rats independently of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Exp. Biol. Med.* 231: 282-287.
- Srinivasan, M., Mitrani, P., Sadhanandan, G., Dodds, C., Shbeir-EIDika, S., Thamocharan, S., Ghanim, H., Dandona, P., Devaskar, S.U., Patel, M.S. 2008. A high-carbohydrate diet in the immediate postnatal life of rats induces adaptations predisposing to adult-onset obesity. *J. Endocr.* 197: 565-574.
- Stenvinkei, P. Ketteler, M., Johnson, R.J., Lindholm, B., Pecoits-Filho, R., Riella, M., Heimbü"rger, O., Cederholm, T., Girndt, M. 2005. IL-10, IL-6,

and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 67: 1216-1233.

Tak, P.P., Firestein, G.S. 2001. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases. *J. Clin. Invest.* 107 (1): 7-11.

Takemura, Y., Ouchi, N., Shibata, R., Aprahamian, T., Kirber, M.T., Summer, R.S., Kihara, S., Walsh, R. 2007. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J. Clin. Invest.* 117: 375-386.

Trayhurn, P., Beattie, J.H. 2001. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc. Nutr. Soc.* 60: 329-339.

Trayhurn, P., Bing, C., Word, I.S. 2006. Adipose tissue and adipokines energy regulation from the human perspective. *J. Nutr.* 136: 1935S-1939S.

Trayhurn, P., Wood, I.S. 2004. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Brit. J. Nutr.* 92: 347-355.

Trayhurn, P., Wood, I.S. 2005a. Signalling role adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Bioch. Soc. Trans.* 33: 1078-1081.

Trayhurn, P. 2005b. Adipose tissue in Obesity an inflammatory issue. *Endocrinol.* 146 (3):1003-1005.

Vaccaro, F., Mulé, G., Cottone, S., Soresi, M., Giannitrapani, L., Vadalá, A., Sparacino, V., Clabrese, S., Picone, F.P., Montalbano, G., Cerasola, G. 2007. Circulating levels of adhesion molecules in chronic kidney disease correlate with the stage of renal disease and with C-reactive protein. *Arch. Med. Res.* 38 (5): 534-538.

Vernia-Miralles, S. 2007. Estudio del factor de transcripción SREBP1 en estados de resistencia a la insulina. Tesis doctoral. Universidad de Valencia.

Visser, M., Bouter, L.M., McQuillan, G.M., Wener, M.H., Harris, T.B. 1999. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *J. Am. Med. Assoc.* 282 (22): 2131-2135.

Weinberg, J.M. 2006. Lipotoxicity. *Kidney Int.* 70 (1): 1560-1566.

Wellen, K.E., Hotamisligil, G.S. 2003. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 112: 1785-1788.

Wells, J.C.K., Chomtho, S., Fewtrell, M.S. 2007. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc. Nutr. Soc.* 66: 423-434.

Wilcox, G. 2005. Insulin and insulin resistance. *Clin. Biochem. Rev.* 26: 19-39.

- Wolf, G., Chen, S., Han, D.C., Ziyadeh, F.N. 2002. Leptin and renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 39 (1): 1-11.
- Wong, C.S., Pierce, C.B., Cole, S.R., Warady, B.A., Mak, R.H.K., Benador, N.M., Kaskel, F., Furth, S.L., Schwartz, G.J. 2009. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4 (4): 812-819.
- Woods, J.S., Dieguez-Acuña, F.J., Ellis, M.E., Kushleika, J., Simmonds, P.L. 2002. Attenuation of nuclear factor kappa b (NF-κB) promotes apoptosis of kidney epithelial cells: a potential mechanism of mercury-induced nephrotoxicity. *Environ. Health Perspect.* 110 (5): 819-822.
- Yamada, Y., Anado, F., Shimokada, H. 2006. Association of polymorphisms in forkhead box C2 and perilipin genes with bone mineral density in community-dwelling Japanese individuals. *Int. J. Mol. Med.* 18: 119-127.
- You, T., Yang, R., Lyles, M.F., Gong, D., Nicklas, B.J. 2004. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 288: E741-E747.