

# Obesidad y enfermedad renal crónica. Una mirada desde los mecanismos fisiopatológicos, Revisión narrativa.

Jorge Rico-Fontalvo [ID](#) <sup>1, 2\*</sup>, Rodrigo Daza-Arnedo [ID](#) <sup>1</sup>, Tomás Rodríguez-Yanez [ID](#) <sup>3</sup>, Washington Osorio [ID](#) <sup>4</sup>, Beatriz Suarez-Romero [ID](#) <sup>5</sup>, Oscar Soto [ID](#) <sup>5</sup>, Juan Montejó-Hernández [ID](#) <sup>1, 2</sup>, María Cardona-Blanco [ID](#) <sup>1, 2</sup>, Juan Camilo Gutiérrez [ID](#) <sup>6</sup>

1. Servicio de Nefrología, Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión. Bogotá-Colombia.
2. Departamento de Nefrología. Nephromedical IPS, Medellín-Colombia.
3. Departamento de Medicina Interna, Universidad de Cartagena. Colombia.
4. Servicio de Nefrología, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N 1. Quito-Ecuador.
5. Departamento de Medicina general, Corporación Rafael Núñez, Cartagena-Colombia.
6. Servicio de Medicina general, Universidad del Sinu, Cartagena-Colombia.

## Resumen

**Recibido:** Agosto 03, 2022

**Aceptado:** Septiembre 30, 2022

**Publicado:** Septiembre 30, 2022

**Editor:** Dr. Franklin Mora Bravo.

### Como citar:

Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Rodríguez-Yanez T, Osorio W, Suarez-Romero B, Soto O, Montejó-Hernández J, Cardona-Blanco M, Gutiérrez J. Obesidad y enfermedad renal crónica. Una mirada desde los mecanismos fisiopatológicos, Revisión narrativa. REV SEN 2022;10(2):97-107. DOI: <http://doi.org/10.56867/32>

 Copyright 2022, Rico-Fontalvo J, et al. This article is distributed under the [Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows the use and redistribution citing the source and the original author for non-commercial purposes.

**Introducción:** La enfermedad renal crónica asociada a la obesidad (ERCO) es una enfermedad con aumento en la prevalencia en las últimas décadas. Se caracteriza por un exceso de desequilibrios hormonales adipocíticos (adipoquinas), desregulación del sistema de equilibrio energético y desequilibrios en la homeostasis metabólica.

**Propósito de la revisión:** El objetivo de la revisión es delinear el papel de los diferentes mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de enfermedad renal funcional o anatómica en pacientes con obesidad. Buscamos reportes actualizados en donde se incluye los resultados de mejor supervivencia para los pacientes con ERCO.

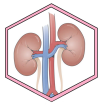
**Recientes hallazgos:** Actualmente sabemos la ERCO tiene un comportamiento pro inflamatorio crónico. La obesidad y sobrepeso se asocian alteraciones hemodinámicas, estructurales e histopatológicas en el riñón, así como alteraciones metabólicas y bioquímicas que predisponen a la enfermedad renal, aun cuando la función renal y las pruebas convencionales sean normales.

**Conclusiones:** Clasificamos a la ERCO en Tipo 1: Obesidad y alteraciones funcionales potencialmente reversibles. Tipo 2: Obesidad y alteraciones estructurales histopatológicas potencialmente no reversibles (Incluye la Glomerulopatía asociada a obesidad y glomerulosclerosis focal y segmentaria). Tipo 3: Obesidad en relacionada con enfermedades crónicas (Diabetes, Hipertensión, Hipertensión pulmonar. Insuficiencia Cardíaca). Tipo 4: Obesidad en el paciente con terapia sustitutiva de la función renal.

### Palabras claves:

**DeCS:** Obesidad, Sobrepeso, Insuficiencia Renal Crónica, Tasa de Filtración Glomerular, Albuminuria, Adiponectina.

\* Autor de correspondencia



# Obesity and chronic kidney disease. A look from the pathophysiological mechanisms, Narrative review

## Abstract

**Introduction:** Chronic kidney disease associated with obesity (CKD-WO) has increased in prevalence in recent decades. It is characterized by excess adipocytic hormonal imbalances (adipokines), de-regulation of the energy balance system, and imbalances in metabolic homeostasis.

**Purpose of the review:** The objective is to outline the different pathophysiological mechanisms' role in developing functional or anatomical kidney disease in patients with obesity. We look for updated reports that include the best survival results for patients with CKD.

**Recent findings:** We currently know that CKD-WO has a chronic pro-inflammatory behavior. Obesity and overweight are associated with hemodynamic, structural, and histopathological alterations in the kidney and metabolic and biochemical alterations that predispose to kidney disease, even when renal function and conventional tests are normal.

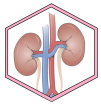
**Conclusions:** We classify CKD-WO in Type 1: Obesity and potentially reversible functional alterations. Type 2: Obesity and potentially non-reversible histopathological structural alterations (includes glomerulopathy associated with obesity and focal segmental glomerulosclerosis). Type 3: Obesity-related to chronic diseases (diabetes, hypertension, pulmonary hypertension, heart failure). Type 4: Obesity in the patient with renal function replacement therapy.

## Keywords:

**MESH:** Obesity; Overweight; Renal Insufficiency, Chronic; Glomerular Filtration Rate; Albuminuria; Adiponectin.

La obesidad es una enfermedad en crecimiento con un aumento en su prevalencia en las últimas décadas, asociándose a un elevada carga asistencial y económica para los sistemas sanitarios derivado de su relación con enfermedades cardiovasculares, endocrinas, psicológicas, renales entre otras [1, 2]. El incremento en las tasas de obesidad en distintos grupos etarios, desde niños hasta adultos jóvenes conlleva a asumir que en el futuro veremos más enfermedad renal relacionada con la obesidad en la población general, con implicaciones relevantes para los sistemas de atención [3]. Por ello el conocimiento y comprensión de esta interacción podría tener implicaciones en la prevención y tratamiento de las enfermedades renales.

Dentro de la población general la obesidad se asocia a incremento en el riesgo de diversas condiciones patológicas, como la hipertensión arterial crónica, enfermedad renal crónica (ERC), artrosis, infecciones, síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y diabetes mellitus entre otras [3]. No obstante, en el escenario de la ERC, la obesidad juega un rol dual y paralelo en el desarrollo de la enfermedad, tradicionalmente se ha denominado “paradoja de la obesidad”, donde por un lado actúa como un factor de riesgo modificable para el desarrollo de la enfermedad renal crónica (ERC) y por otro se ha asociado de manera consistente con mejores resultados de supervivencia en pacientes con enfermedad renal terminal [1]. Por lo anterior, en las próximas páginas describimos aspectos



fisiopatológicos que involucren la obesidad en el desarrollo de la enfermedad renal crónica.

## Definición y epidemiología

La obesidad es una condición que se caracteriza por la acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo con consecuencias patológicas adversas e incremento del riesgo cardiovascular [4]. Utilizando para su definición y diagnóstico un indicador simple como es la relación entre el peso y la talla denominado índice de masa corporal (IMC), se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Un IMC entre 18.5 y 25  $\text{kg}/\text{m}^2$  es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como peso normal, un IMC entre 25 y 30  $\text{kg}/\text{m}^2$  como sobrepeso y un IMC > 30  $\text{kg}/\text{m}^2$ , como obesidad [5-7]. Además, la obesidad puede ser clasificada en tres niveles de severidad: clase I (IMC 30.0 – 34.9), clase II (IMC 35.0 – 39.9) y clase III (IMC > 40) [8].

Durante las últimas tres décadas, la prevalencia de adultos con sobrepeso y obesidad (IMC  $\geq$  25  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) en todo el mundo ha aumentado sustancialmente, convirtiendo a la obesidad en una epidemia y se prevé que su prevalencia crezca un 40% en la próxima década [6]. Actualmente, el problema de obesidad se ha visto en mayor aumento debido al incremento en la afectación en niños, lo que ocasiona una mayor prevalencia de patologías a edad temprana. En 2016, según las estimaciones de la OMS unos 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso o eran obesos [7]. Esto afectando a todos los países, independiente de su nivel de ingresos [7].

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes (de 5 a 19 años) ha aumentado de forma espectacular, del 4% en 1975 a más del 18% en 2016. Este aumento ha sido similar en ambos sexos: un 18% de niñas y un 19% de niños con sobrepeso en 2016. Mientras que en 1975 había menos de un 1% de niños y adolescentes de 5 a 19 años con obesidad, en 2016 eran 124 millones (un 6% de las niñas y un 8% de los niños) [7]. La creciente prevalencia de la obesidad tiene implicaciones para las enfermedades cardiovasculares (ECV) y también para la ERC. Un índice de masa corporal (IMC) alto es uno de los factores de riesgo más fuertes para la ERC de nueva aparición [6].

### Epidemiología de la enfermedad renal crónica asociada a obesidad (ERC-AO)

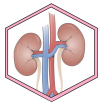
La enfermedad renal crónica (ERC) es una condición de interés en salud pública, asociada a una elevada morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), definen la ERC como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos

tres meses y con implicaciones para la salud [9, 10]. Los principales elementos clasificatorios para definir la presencia de ERC son la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada (G1 a G5) utilizando como umbral definitorio una TFG 60  $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  y la tasa de excreción de albúmina en orina (A1 a A3) según el cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina sea < 30, 30-300 o > 300  $\text{mg}/\text{g}$ , respectivamente [9, 10]. Si bien inicialmente existía cierta controversia sobre el uso de la TFG para el diagnóstico de la ERC en fases iniciales, trabajos recientes han puesto en evidencia que tanto una TFG < 60  $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  como un cociente albúmina/creatinina (CAC)  $\geq$  1.1  $\text{mg}/\text{mmol}$  (10  $\text{mg}/\text{g}$ ) son predictores independientes del riesgo de mortalidad e insuficiencia renal terminal (IRT) en población general [11, 12]. En consecuencia, debido a estas categorías podemos determinar el pronóstico de cada paciente. Los datos globales sugieren que la prevalencia de la ERC se encuentra entre el 10 y el 16 %, pero la información sobre la prevalencia de la población por categoría de TFG y ACR es escasa [13].

La ERC es una afección asociada a una elevada carga de morbilidad, mortalidad y enfermedad cardiovascular (ECV). A medida que disminuye la función renal, surgen trastornos metabólicos y hemodinámicos que aumentan las tasas de hospitalización, ECV y muerte [4]. El conjunto de factores de riesgo conocidos para la progresión de la ERC es relativamente pequeño, y las terapias y estrategias efectivas para retrasar la progresión de la ERC son limitadas [14]. Por lo cual resulta necesario conocer y entender los diferentes factores de riesgo y su impacto en el daño renal, en aras de lograr minimizar la progresión del mismo, sobre todo en aquellos en los cuales se puede realizar intervenciones activas, evaluables, controlables y con seguimiento continuo como es la obesidad.

A la fecha existe suficiente evidencia para asociar la obesidad con el desarrollo y progresión de la enfermedad renal crónica. Los datos granulares sobre la prevalencia de la obesidad en personas con ERC son limitados pero consistentes en todo el espectro de la enfermedad renal. En la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de 2011–2014, el 44.1 % de los pacientes con ERC en los Estados Unidos también tenían obesidad (21.9 % con obesidad de clase 1 [IMC=30 a 34.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ] y 11.1 % cada uno con clase 2 [IMC=35 a 39.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ] y obesidad clase 3 [IMC $\geq$ 40  $\text{kg}/\text{m}^2$ ]), habiéndose incrementado el porcentaje global un 5% en los últimos 12 años [15].

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) es el tipo de glomerulonefritis que se asocia con mayor frecuencia a la obesidad [16]. La enfermedad glomerular habitualmente asociada a la obesidad se denomina glomerulopatía relacionada con la obesidad (ORG). Esta condición suele presentarse con síndrome nefrótico y pérdida progresiva de la función renal. Con la epidemia mundial de obesidad, se produjo un aumento



progresivo de la ORG del 0.2% entre 1986 y 1990 al 2% entre 1996 y 2000, y se ha convertido en un tema emergente en el ámbito de la nefrología [15].

## Etiología y patogénesis de la ERC-AO

La obesidad se caracteriza por un exceso de desequilibrios hormonales adipocíticos (adipoquinas), desregulación del sistema de equilibrio energético y desequilibrios en la homeostasis metabólica [12]. Hay dos tipos de tejido adiposo presentes en los humanos: tejido adiposo blanco (WAT) y tejido adiposo marrón (BAT) [17-19]. El depósito de grasa ectópica primariamente ocurre en lugares donde no se almacena fisiológicamente, como el hígado, el páncreas, el corazón y el músculo esquelético; secundariamente hay un cambio en la distribución del tejido adiposo visceral con almacenamiento de tejido adiposo en los espacios intraperitoneal y retroperitoneal; luego se presenta la desregulación inflamatoria y de adipoquinas; y por último la resistencia a la insulina [20].

### Tejido adiposo blanco (WAT)

El tejido adiposo blanco (WAT) se caracteriza por ser un tejido blanco o amarillo con menor vascularización e inervación que el tejido marrón. Las células grasas tienen un tamaño que oscila entre 20 y 200  $\mu\text{m}$  y contienen una única vacuola lipídica (uniloculares). En dicha vacuola se almacenan lípidos para su uso cuando hay demanda energética. De la totalidad de los lípidos que abarca la vacuola lipídica del adipocito blanco, del 90 al 99% son triacilglicérolos. El tejido adiposo blanco genera una gran cantidad de adipocinas y lipocinas. Las adipocinas son péptidos que actúan como hormonas o mensajeros que regulan el metabolismo. El tejido adiposo blanco se localiza en el tejido omental, mesentérico, retroperitoneal, perirrenal, gonadal y pericárdico [19]. Este tejido al igual que el tejido adiposo de otros sitios, está compuesto por una variedad de células que incluyen macrófagos, neutrófilos, células T CD4 y CD8, células B, neutrófilos, mastocitos, células T reguladoras y células T asesinas naturales (NK) [21, 22]. El tejido adiposo es responsable de la secreción de muchas moléculas de señalización, incluidas adipocinas, hormonas, citocinas y factores de crecimiento, como leptina, adiponectina, resistina, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), monocito, proteína quimioatrayente-1 (MCP-1), factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y angiotensina II [23].

### Tejido adiposo marrón (BAT)

La coloración marrón del tejido adiposo se debe a que está más vascularizado y tiene un alto contenido de mitocondrias, las

células grasas que componen el tejido adiposo pardo son multiloculares o tienen varias vacuolas lipídicas. Estas células tienen forma poligonal y miden de 15 a 50  $\mu\text{m}$ . A diferencia del tejido adiposo blanco, el tejido marrón no tiene la función de almacenar energía, sino que la disipa a través de la termogénesis. Para lograr la regulación de la temperatura corporal, el tejido adiposo pardo se localiza en sitios superficiales y profundos [18].

## Clasificación de la ERC-AO

Se ha establecido que la obesidad es una enfermedad con un comportamiento pro inflamatorio crónico con múltiples comorbilidades asociadas [19]. El tejido adiposo como se describió previamente funciona como un órgano con actividad endocrina y está infiltrado por diferentes poblaciones celulares que incluyen macrófagos y otras células con actividad inmune como linfocitos T, B y células dendríticas [19]. La mayor parte de la grasa corporal total, se considera como un sistema de órganos endocrinos, la perturbación de este tejido tiene como resultado una respuesta patológica al balance calórico positivo en individuos susceptibles que directa e indirectamente contribuye a la enfermedad cardiovascular y metabólica, se tiene conocimiento de tres principales mecanismos de disfunción del tejido adiposo "adiposopatía" [20]. Estos mecanismos incluyen alteraciones hemodinámicas, metabólicas e inflamatorias, lo que es la base de la clasificación de la ERC-asociada a la obesidad propuesta en esta revisión (Tabla 1).

### ERC-AO tipo 1

La obesidad produce un daño renal de forma directa a través de alteraciones hemodinámicas, inflamatorias, y desregulación de factores de crecimiento y adipocitoquinas, además de aumento de leptina y disminución de adiponectina, aun cuando la función renal y las pruebas convencionales sean normales [16]. La obesidad desencadena una serie de eventos, que incluyen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia, aterosclerosis e hipertensión, todos los cuales están asociados con un mayor riesgo cardiovascular [4, 16] (Figura 1).

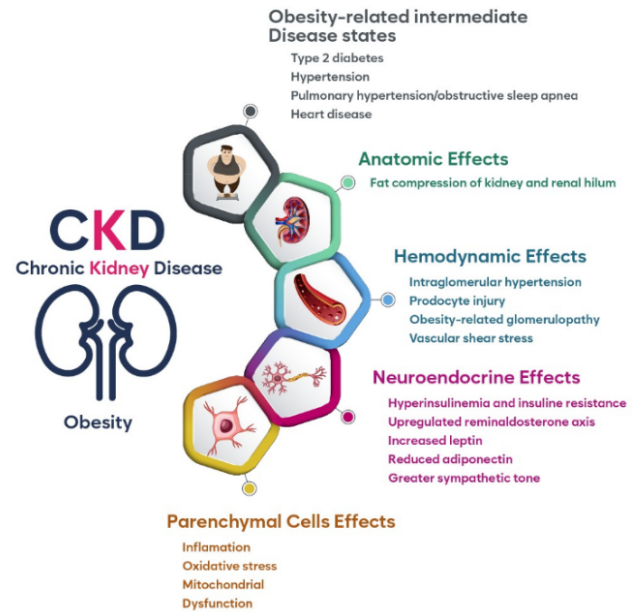
La obesidad conduce a un incremento en la reabsorción tubular de sodio, alterando de la natriuresis y provocando una expansión de volumen extracelular debido a la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS)(16). El aumento en la reabsorción tubular de sodio y la consiguiente expansión de volumen extracelular es un evento central en el desarrollo de HTA en la obesidad [4, 16]. Algunos estudios sugieren que se produce un aumento de la reabsorción de sodio en algunos segmentos además del túbulo proximal, posiblemente en el asa

de Henle. Además, hay un aumento del flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular (TFG) y la fracción de filtración [16].

La hiperfiltración glomerular, asociada con el aumento de la presión arterial y otras alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus (DM), finalmente resultan en daño renal y disminución del filtrado glomerular [16]. Por otro lado, la activación del sistema nervioso simpático (SNS) también contribuye a la hipertensión relacionada con la obesidad [4].

**Tabla 1.** Clasificación de la enfermedad renal crónica asociada a la obesidad (ERC-AO)

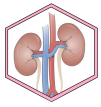
Tipo	Alteraciones funcionales	Nefropatología	Mortalidad	Adiponectina
Tipo 1	Obesidad y alteraciones funcionales potencialmente reversibles.	Sin alteraciones histológicas.	No hay reportes asociados	↓
Tipo 2	Obesidad y alteraciones estructurales potencialmente no reversibles.	Glomerulopatía relacionada a la Obesidad (podocitopatía con hipertrofia glomerular). Glomerulosclerosis focal y segmentaria.	Directamente asociada a la obesidad	↓↓
Tipo 3	Obesidad relacionada con enfermedades crónicas	Nefropatía diabética Nefroangioesclerosis Glomerulopatía asociada a Hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca.	Duplicada por la enfermedad crónica. Es la más alta mortalidad del grupo.	↓↓↓
Tipo 4	Obesidad en el paciente con diálisis	-	Efecto J: con aumento de la supervivencia a 3 años.	↑↑↑



**Figura 1.** Efectos funcionales y estructurales de la obesidad en el riñón

Hay evidencia de que la denervación renal reduce la retención de sodio y la hipertensión en la obesidad, lo que sugiere que la activación del SNS inducida por la obesidad aumenta la presión arterial principalmente debido al estímulo de retención de sodio, más que a la vasoconstricción [16].

Los mecanismos que conducen a la activación del SNS en la obesidad aún no se conocen por completo, pero se han propuesto varios factores como desencadenantes de este estímulo, entre ellos la hiperinsulinemia, la hiperleptinemia, el aumento de los niveles de ácidos grasos, los niveles de angiotensina II y las alteraciones del reflejo barorreceptor. El aumento de los niveles de leptina está asociado a la activación del SNS y su efecto sobre el aumento de los niveles de presión arterial incluye también la inhibición de la síntesis de óxido nítrico (potente vasodilatador) [16, 24, 25]. También se ha descrito un aumento de la producción de endotelina-1 en sujetos obesos, lo que contribuye aún más a la elevación de los niveles de presión arterial y, en consecuencia, a la disfunción renal. Estudios recientes han demostrado que la endotelina-1 está aumentada en pacientes con hipertensión intradiálisis, lo que sugiere que esta sustancia juega un papel clave en la génesis de la hipertensión en pacientes con ERC y posiblemente esté asociada con la hipertensión en pacientes obesos [16, 25]. Por lo anterior, las alteraciones hemodinámicas en los pacientes con obesidad conllevan a progresión de la ERC e incremento del riesgo cardiovascular derivado del desarrollo de enfermedades



adicionales como la HTA crónica, potencialmente estos cambios son reversibles con el control de la obesidad.

### ERC-AO Tipo 2

Mantener el estado de obesidad más allá de los efectos renales funcionales produce cambios estructurales irreversibles a nivel glomerular [25]. El estudio de pacientes con ERC y obesidad ha permitido identificar la presencia de enfermedad glomerular asociada a la obesidad, denominada glomerulopatía relacionada con la obesidad (ORG). En esta condición la hipertrofia glomerular parece ser la lesión inicial que estimula el borramiento de los podocitos y desencadena la respuesta inflamatoria local [25, 26]. Es relevante mencionar que las señales profibrogénicas inducen la formación de depósitos en la matriz extracelular de las nefronas, que conduce al engrosamiento de la membrana basal glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial [26]. Dentro del curso patogénico de la enfermedad la expansión de la superficie glomerular conduce a que los podocitos sean incapaces de cubrirla, esto lleva a disfunción y borramiento de los mismos, generando ruptura de la barrera de filtración glomerular con sobrecarga de las células restantes, lo que finalmente conduce a hiperfiltración y proteinuria [25, 26]. No obstante, no todos los pacientes con obesidad o IMC aumentado desarrollan ERC, lo cual sugiere que el incremento del IMC por sí solo no genera aumento en la incidencia o progresión de la ERC, ameritando alteraciones metabólicas adicionales, en los siguientes apartados se describen algunas de estas vías fisiopatológicas comunes a todos los tipos de ERCO.

### ERC-AO Tipo 3

La obesidad produce daño renal de forma secundaria ya que aumenta el riesgo de diabetes mellitus, hipertensión y daño cardiovascular, estas patologías causan nefropatía diabética, nefroangioesclerosis, y glomerulopatía asociada a hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca. La mortalidad no solo se ve afectada por la presencia de la obesidad sino por la presencia de diabetes tipo 2, hipertensión arterial, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca. Los peores resultados en supervivencia lo padecen los pacientes con falla cardíaca, obesidad e insuficiencia renal.

### ERC-AO Tipo 4

En pacientes en hemodiálisis los niveles más elevados de adiponectina se asocian paradójicamente con tres veces más riesgo de muerte [24]. La obesidad se asocia a niveles muy bajos de adiponectina por lo que la obesidad en el grupo poblacional que se realiza hemodiálisis es un fuerte factor protector con mejores resultados de supervivencia a 3 años comparados con pacientes con índice de masa corporal normal o baja.

## Mecanismos fisiopatológicos comunes en la ERC-AO

### Lipotoxicidad derivada del tejido adiposo

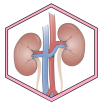
En pacientes obesos el exceso de energía conduce a un microambiente sometido a estrés crónico, lo cual resulta en hipertrofia del tejido adiposo hasta que los adipocitos alcanzan su límite de crecimiento [25]. En ese momento, el exceso de especies tóxicas lipídicas se acumula ectópicamente en diferentes órganos, induciendo un efecto nocivo conocido como lipotoxicidad; especialmente a nivel renal [27]. La lipotoxicidad se asocia a cambios estructurales y funcionales de las células mesangiales, podocitos y células tubulares proximales [28]. En los podocitos, esto interferiría con la vía de la insulina, crítica para la supervivencia y el mantenimiento de la estructura de los podocitos, lo que conduciría a la apoptosis de los podocitos e induciría una respuesta hipertrófica compensatoria en los podocitos restantes [25].

En el riñón, los depósitos de lípidos ectópicos contribuyen tanto a la inflamación local como al estrés oxidativo [27]. En modelos de enfermedad renal diabética y nefropatía diabética, la dislipidemia puede favorecer la acumulación de lípidos ectópicos e intermediarios lipídicos, no solo en el riñón sino también en tejidos extrarrenales como hígado, páncreas y corazón [27]. La acumulación de lípidos en el parénquima renal, genera daño en varias poblaciones celulares, incluidos podocitos, células epiteliales tubulares proximales y el tejido tubulointersticial a través de distintos mecanismos descritos en los siguientes apartados, pudiendo generar un compromiso a largo plazo de la función renal [27].

El tejido adiposo es una fuente importante de producción de diferentes factores proteicos activos, conocidos como adipocitocinas, las cuales participan en diferentes procesos metabólicos. Alteraciones en la secreción y señalización de moléculas derivadas del tejido adiposo durante la obesidad en gran medida puede mediar en la patogenia de los trastornos metabólicos [25]. A continuación se describe el rol de las adipocinas en la patogenia de la ERC y obesidad.

### Adiponectina

La adiponectina es una proteína secretada principalmente por los adipocitos WAT, las principales funciones biológicas de la adiponectina incluyen una mayor biosíntesis de ácidos grasos y la inhibición de la gluconeogénesis hepática [17]. Es probablemente la adipocina secretada más abundantemente, forma alrededor del 0.05 % de las proteínas séricas y mide de 3 a 30 mg/ml en humanos, para su activación utiliza dos isoformas del receptor (AdipoR1 y AdipoR2) son receptores de siete transmembranas y tienen una homología del 66.7 % en su



estructura [17]. Sin embargo, AdipoR1 y AdipoR2 son estructural y funcionalmente distintos de los receptores acoplados a proteína G porque su terminal N es intracelular, mientras que el terminal C es extracelular [29, 30].

La señalización de adiponectina se basa principalmente en interacciones de tipo receptor-ligando, en las que la adiponectina se une a sus receptores afines e inicia la activación de varias cascadas de señalización intracelular a través de las vías AMPK, mTOR, NF- $\kappa$ B, STAT3 y JNK [17]. La adiponectina inicia la activación de la señalización de AMPK mediada por la proteína adaptadora APPL1, que se une al dominio intracelular de AdipoR. Eso produce la activación de la biosíntesis de moléculas, otras proteínas reguladoras e importantes factores de transcripción. AMPK es un regulador que participa principalmente en la proliferación celular [17].

Hay dos tipos de macrófagos, M1 participan en la estimulación de los factores pro inflamatorios e induce la resistencia a la insulina y M2 bloquean una respuesta inflamatoria y promueve el metabolismo oxidativo; En los macrófagos, la adiponectina promueve la diferenciación celular de monocitos a macrófagos M2 y suprime su diferenciación a macrófagos M1, lo que muestra efectos pro inflamatorios y antiinflamatorios. Además, también activa los factores antiinflamatorios IL-10 pero reduce las citoquinas pro inflamatorias como IFN- $\gamma$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  en los macrófagos humanos [17].

Los pacientes con ERC muestran niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), IL-6 y TNF- $\alpha$  y tienen una activación aberrante de receptor tipo toll (TLR)-4 [25]; en un estudio realizado en el año 2005 en 29 pacientes con ERC no diabéticos en etapa 5 y 14 controles sanos, se identificó que los pacientes con ERC tenían una expresión elevada del gen y la proteína TLR4, la estimulación de TLR-4 in vitro indujo la activación de TNF- $\alpha$  y NF- $\kappa$ B en células C2C12. Esto sugiere indirectamente que la activación de TLR-4 podría promover la inflamación muscular de los pacientes con ERC [31].

Los niveles de adiponectina se consideran predictivos de ERC, dado que estos se encuentran aumentados en pacientes en pre diálisis con enfermedad renal terminal [17, 29, 32]. Adicionalmente, en un estudio prospectivo realizado en el año 2008 en pacientes con ERC primaria no diabética identificó niveles elevados de adiponectina como un predictor novedoso de progresión de la ERC en hombres [33]. En estudios realizados en animales (ratones) muestran que la deficiencia de adiponectina se relaciona con varias alteraciones histológicas, incluida la fusión segmentaria procesos podocitarios, albuminuria y aumento del estrés oxidativo en los riñones [34].

Por otro lado, en pacientes obesos la producción de adiponectina se encuentra disminuida por lo que se cree que puede generar una función protectora sobre el riñón [29]. No obstante, paradójicamente, algunos estudios muestran que los

pacientes con ERC y enfermedad renal crónica en diálisis (ERCT) tienen altos niveles de adipocinas, las explicaciones a esta situación son controversiales, se ha planteado podrían corresponder a un mecanismo compensatorio, otras consideraciones sugieren una disminución de la sensibilidad a la adiponectina o una reducción en el aclaramiento de la misma [35].

### Leptina

En pacientes con ERC independiente de la presencia de obesidad o no, se asocian a niveles elevados de leptina sérica. La leptina es una proteína de 167 aminoácidos, con una masa molecular de aproximadamente 16 kDa que está codificada por el gen LEP [23] secretada principalmente por los adipocitos, es una adipocina pleiotrópica. La leptina circulante llega a los órganos diana, donde se une a receptores específicos (conocidos como ObR, LR o LEPR), se conocen cinco isoformas del receptor de leptina en humanos (ObRa, ObRb, ObRc, ObRd y ObRe), de estas solo la isoforma ObRb (isoforma larga) se considera un receptor completamente activo, ya que es capaz de transducir completamente una señal de activación en la célula. Esta isoforma se encuentra altamente expresada en el sistema nervioso central (SNC), especialmente en el hipotálamo, donde participa en la regulación de la actividad secretora de este órgano. Los efectos de la leptina están mediados por cinco vías principales de señalización. Estas vías incluyen las vías de señalización JAK-STAT, PI3K, MAPK, AMPK y mTOR [23].

Por esta razón la principal función fisiológica de la leptina es transmitir información al hipotálamo sobre la cantidad de energía almacenada, como la masa de tejido adiposo, e influir en el gasto de energía al reducir el apetito. Regula el metabolismo energético, tiene efecto sobre la ingesta de alimentos, procesos de coagulación, angiogénesis, funciones relacionadas con la insulina y la remodelación vascular, además funciona como un pro inflamatorio molecular [36].

La leptina tiene efectos sobre el apetito y se ha demostrado que la hiperleptinemia contribuye a la hipertensión asociada a la obesidad por sobre activación del sistema nervioso simpático [37]. En cuanto al curso de la ERC, la leptina puede modular diferentes vías de señalización en el riñón, debido a que las células endoteliales glomerulares y mesangiales expresan abundantes receptores de leptina [25]. La leptina inducirá un incremento en la expresión de genes profibróticos, como TGF- $\beta$ 1 y citoquinas pro inflamatorias [25]. El aumento en la expresión de TGF- $\beta$ 1, también contribuirá al desarrollarlo de la fibrosis renal, al unirse a receptores específicos a nivel renal, estimulara la expresión de factores profibróticos en un ciclo de retroalimentación positiva. Además, TGF- $\beta$ 1 es un potente iniciador de proliferación de células mesangiales renales [25].



Debido a su tamaño relativamente pequeño, la leptina atraviesa libremente el filtro glomerular de los riñones y luego se reabsorbe en la parte proximal de los túbulos contorneados [23]. Por lo que el estado elevado de leptina puede indicar una función renal deficiente [36].

Promueve la inflamación y trastorno de los lípidos, que contribuyen al riesgo de ERC [36]; se considera como “toxina urémica”, estando implicada tanto en la progresión de la enfermedad renal a través de efectos pro-hipertensivos y profibróticos, como en el desarrollo de complicaciones relacionadas con la ERC (inflamación crónica, pérdida de proteínas) [38].

Como se mencionó previamente, la leptina estimula la proliferación de células endoteliales glomerulares renales y aumenta la expresión de TGF- $\beta$ 1, un mediador clave de la hidrogénesis en estas células, el aumento de los niveles de leptina también contribuye al aumento de la expresión de colágeno tipo IV en el riñón, induce la proliferación de células mesangiales glomerulares mediante la activación de la vía PI3K, la hipertrofia de las células mesangiales aumenta la cantidad de proteína filtrada y albúmina que llega a las células del túbulo proximal y, como resultado, activa las vías inflamatorias y la fibrosis [23].

Puede presentarse un aumento en la síntesis del receptor TGF $\beta$ -1 secretado por las células endoteliales, este actúa de manera parácrina sobre el mesangio uniéndose a su receptor y activando la síntesis de proteínas de la matriz extracelular (ECM), incluyendo colágeno, fibronectina, tenazina y proteoglicanos; consiguientemente, un aumento en el nivel de TGF $\beta$ -1 conduce a la acumulación de MEC y, en consecuencia, a fibrosis glomerular y glomeruloesclerosis. En los podocitos, la leptina contribuye a la disminución de la expresión de las proteínas responsables de la filtración glomerular adecuada, incluidas la podocina, la nefrina, la podoplanina y la podocalixina. En las células del túbulo contorneado proximal (PTC), la leptina reduce la actividad metabólica de las células al activar la vía de señalización de mTOR [23].

Por otro lado, la leptina inhibe el apetito y aumenta el gasto de energía conduciendo a anorexia y desnutrición en pacientes con ERC, particularmente en casos de hemodiálisis de mantenimiento [36]. Por ende, una elevación de la leptina no solo nos indicaría daño renal, sino que además nos indica mayor progresión de complicaciones secundarias [39].

La obesidad aumenta la carga sobre los riñones y es un factor de riesgo de lesión renal, además de contribuir en los trastornos metabólicos asociados. Por lo que, teniendo en cuenta los efectos inhibitorios de la leptina sobre la obesidad, se puede considerar que puede proteger contra la lesión renal [39, 40]. Un estudio experimental publicado en el año 2017 demostró que la leptina disminuyó la ingesta calórica y los niveles de

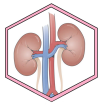
glucosa en ratas diabéticas [41], ese mismo año se publicó un estudio retrospectivo donde demostraron que la metreleptina, una metionil leptina humana recombinante, reduce el peso corporal y la dosis diaria de insulina en la diabetes mellitus tipo 1 [42]. La metreleptina ejerce efectos terapéuticos en la lipodistrofia [43], lo que indica que es probable que la leptina se aplique en los trastornos metabólicos [36].

### Otras adipocinas

Las principales adipocinas corresponden a la adiponectina y leptina como se ha descrito previamente. Además de estas, se distinguen la actividad de la visfatina y resistina, las cuales muestran propiedades pro-inflamatorias y efectos aterogénicos [25]. La visfatina estimula la expresión de TGF- $\beta$ 1, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y colágeno tipo I, los cuales han demostrado un rol importante como agentes profibróticos. Por otro lado, la resistina estimula la producción de las moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) y la proteína de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y promueve la activación del sistema renal simpático. Los niveles de estas adipocinas están marcadamente elevados en la obesidad y ERC correlacionándose con parámetros proinflamatorios y disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) [25, 37].

Durante el curso de la obesidad se presenta una sobre activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS), el tejido adiposo también estaría involucrado en la producción o estimulación de algunos de los componentes del RAS. Por ello la sobre estimulación del RAS en obesos, asociado a la glomerulomegalia y desregulación de la reabsorción de sodio/glucosa, generalmente conlleva a hipertensión glomerular e hiperfiltración [25].

Otra adipocina a considerar, es la actividad de la adipocina proinflamatoria lipocalina 2 (LCN2), también denominada lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilo (NGAL), estudiada como biomarcador funcional tanto para la enfermedad renal aguda como ERC(25). LCN2 es conocido por su papel en la respuesta inmune innata a través de su unión a sideróforos derivados de una infección bacteriana. Sin embargo, LCN2 no es secretada únicamente por neutrófilos sino también por otros tejidos como hígado, pulmones y de interés para este artículo, a nivel renal [25]. Se han informado niveles elevados de LCN2 en suero y orina en la lesión renal, debido a una expresión aumentada de LCN2 en el túbulo distal renal y una reabsorción alterada en el túbulo proximal [44]. El tejido adiposo, además puede producir factores angiogénicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Este elemento podría inducir la formación de novo de capilares glomerulares en gran parte defectuosos dentro del riñón, lo que



contribuye a la hipertrofia glomerular característica de ORG (25) (Figura 2).

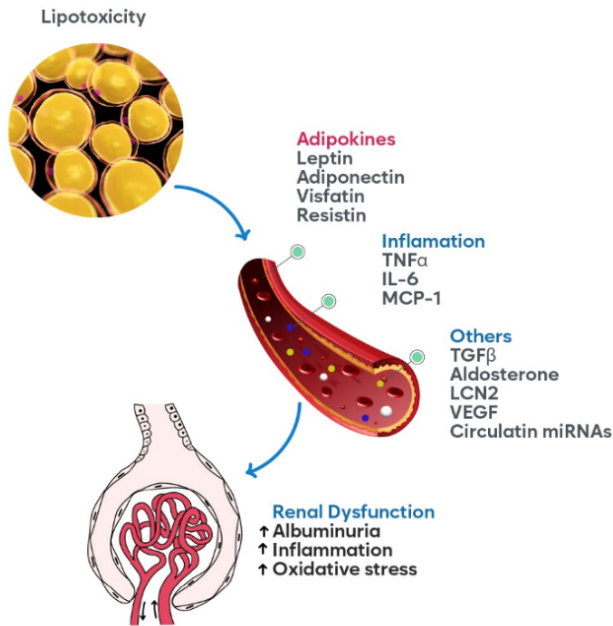


Figura 2 Lipotoxicidad y su efecto a nivel renal.

## Conclusiones

La obesidad y el sobrepeso se asocian a alteraciones hemodinámicas, estructurales e histopatológicas en el riñón, así como alteraciones metabólicas y bioquímicas que predisponen a la enfermedad renal, aun cuando la función renal y las pruebas convencionales sean normales. Por lo tanto, Los efectos renales de la obesidad son estructurales y funcionales. Hay varios mecanismos actualmente descritos que involucran a la obesidad como generador de alteraciones renales, sin embargo, debemos avanzar tanto en terminar de aclarar mecanismos fisiopatológicos que involucran estas dos condiciones, así como en intervenciones terapéuticas.

### Abreviaturas

ERC: enfermedad renal crónica.  
ERC-AO: enfermedad renal crónica-asociada a enfermedad.  
VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.  
OR: Odds ratio.

## Referencias

1. Azhar A, Hassan N, Tapolyai M, Molnar MZ. Obesity, Chronic Kidney Disease, and Kidney Transplantation: An Evolving Relationship. *Week Nephrol.* 2021 Mar;41(2):189-200. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2021.03.013. PMID: [34140097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34140097/).
2. Barbieri D, Goicoechea M, Sánchez-Niño MD, Ortiz A, Verde E, Verdalles U, Pérez de José A, Delgado A, Hurtado E, Sánchez-Cámara L, Lopez-Lazareno N, García-Prieto A, Luño J. Obesity

## Información suplementaria

Materiales suplementarios no han sido declarados.

### Agradecimientos

No aplica.

### Contribuciones de los autores

Jorge Rico-Fontalvo: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Adquisición de fondos, Investigación, Metodología, Administración de proyecto, Recursos, Software, Escritura – borrador original.

Rodrigo Daza-Arnedo: Conceptualización, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción: revisión y edición.

Tomás Rodríguez-Yanez: Metodología, validación, supervisión, redacción: Revisión y edición.

Washington Osorio: Conceptualización, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción: revisión y edición.

Beatriz Suarez-Romero: Conceptualización, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción: revisión y edición.

Oscar Soto: Conceptualización, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción: revisión y edición.

Juan Montejo-Hernandez: Conceptualización, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción: revisión y edición.

María Cardona-Blanco: Conceptualización, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción: revisión y edición.

Juan Camilo Gutiérrez: Conceptualización, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción: revisión y edición.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

### Financiamiento

Los autores proveyeron los gastos de la investigación.

### Disponibilidad de datos o materiales

Los conjuntos de datos generados y analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad de los participantes, pero están disponibles a través del autor correspondiente a pedido académico razonable.

## Declaraciones

### Aprobación del comité de ética y consentimiento para participar

No aplica para revisiones narrativas.

### Consentimiento para publicación

No aplica cuando no se publican imágenes o fotografías del examen físico o radiografías/tomografías/resonancias de pacientes.

### Conflictos de interés

Los autores reportan no tener conflictos de interés.



- and chronic kidney disease progression-the role of a new adipocytokine: C1q/tumor necrosis factor-related protein-1. *Clin Kidney J.* 2018 October 11;12 (3):420-426. DOI: 10.1093/ckj/sfy095. PMID: [31198543](#); PMCID: PMC6543966.
3. Kopp JB, Rosenberg AZ, Levi M. Introduction: Obesity and the kidney. *Week Nephrol.* 2021 Jul;41 (4):295. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2021.06.001. PMID: [34715959](#).
  4. Hall JE, Mouton AJ, da Silva AA, Omoto ACM, Wang Z, Li X, do Carmo JM. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2021 Jul 7;117 (8):1859-1876. DOI: 10.1093/cvr/cvaa336. PMID: [33258945](#); PMCID: PMC8262632.
  5. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12 (1):7-11. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.003. Epub 2022 March 18. PMID: [35529086](#); PMCID: PMC9073222.
  6. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017 Mar-Apr;28 (2):241-252. DOI: 10.4103/1319-2442.202776. PMID: [28352003](#).
  7. World Health Organization -WHO. Obesity and overweight [Internet]. Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
  8. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 September 6;12:706978. DOI: 10.3389/fendo.2021.706978. PMID: [34552557](#); PMCID: PMC8450866.
  9. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nephrology.* 2014 May 21;34 (3):302-16. English Spanish. DOI: 10.3265/Nephrology.pre2014.Feb.12464. Epub 2014 March 6. PMID: [24798565](#).
  10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020 Oct;98 (4S):S1-S115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019. PMID: [32998798](#).
  11. Salvador González B, Rodríguez Pascual M, Ruipérez Guijarro L, Ferré González A, Cunillera Puertolas O, Rodríguez Latre LM. Chronic kidney disease in Primary Care: prevalence and associated risk factors [Chronic kidney disease in Primary Health Care: prevalence and associated risk factors]. *Primary Care.* 2015 Apr;47 (4):236-45. Spanish. DOI: 10.1016/j.aprim.2014.06.003. Epub 2014 September 9. PMID: [25212720](#); PMCID: PMC6985625.
  12. Lakkis JI, Weir MR. Obesity and Kidney Disease. *Program Cardiovasc Dis.* 2018 Jul-Aug;61 (2):157-167. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.07.005. Epub 2018 July 5. PMID: [29981350](#).
  13. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 June 4;158 (11):825-30. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007. PMID: [23732715](#).
  14. Anderson AH, Xie D, Wang X, Baudier RL, Orlandi P, Appel LJ, et al; CRIC Study Investigators. Novel Risk Factors for Progression of Diabetic and Nondiabetic CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2021 Jan;77 (1):56-73.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.07.011. Epub 2020 Aug 28. PMID: [32866540](#); PMCID: PMC7752839.
  15. Friedman AN, Kaplan LM, le Roux CW, Schauer PR. Management of Obesity in Adults with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2021 February 18;32 (4):777-90. DOI: 10.1681/ASN.2020101472. Epub ahead of print. PMID: [33602674](#); PMCID: PMC8017542.
  16. Silva Junior GB, Bentes AC, Daher EF, Matos SM. Obesity and kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2017 Mar;39 (1):65-69. Portuguese, English. DOI: 10.5935/0101-2800.20170011. PMID: [28355395](#).
  17. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 12;21 (4):1219. DOI: 10.3390/ijms21041219. PMID: [32059381](#); PMCID: PMC7072842.
  18. Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. The colors of adipose tissue. *Gac MedMex.* 2020;156 (2):142-149. English. DOI: 10.24875/GMM.M20000356. PMID: [32285854](#).
  19. Chen Y, Dabbas W, Gangemi A, Benedetti E, Lash J, Finn PW, Perkins DL. Obesity Management and Chronic Kidney Disease. *Week Nephrol.* 2021 Jul;41 (4):392-402. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2021.06.010. PMID: [34715968](#).
  20. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation.* 2018 March 27;137 (13):1391-1406. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617. PMID: [29581366](#); PMCID: PMC5875734.
  21. Bjørndal B, Burri L, Staalesen V, Skorve J, Berge RK. Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *J Obes.* 2011;2011:490650. DOI: 10.1155/2011/490650. Epub 2011 February 15. PMID: [21403826](#); PMCID: PMC3042633.



22. Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev.* 2012 Sep;249 (1):218-38. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01151.x. PMID: [22889225](#); PMCID: PMC3422768.
23. Korczyńska J, Czumaj A, Chmielewski M, Swierczyński J, Sledziński T. The Causes and Potential Injurious Effects of Elevated Serum Leptin Levels in Chronic Kidney Disease Patients. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 28;22 (9):4685. DOI: 10.3390/ijms22094685. PMID: [33925217](#); PMCID: PMC8125133.
24. Goicoechea M. Obesity and Progression of Kidney Disease. *Nephrology up to date 2022*(February): [nephrology\\_al\\_dia](#)
25. Martin - Taboada M, Vila - Bedmar R, Medina-Gómez G. From Obesity to Chronic Kidney Disease: How Can Adipose Tissue Affect Renal Function? *Nephron.* 2021;145 (6):609-613. DOI: 10.1159/000515418. Epub 2021 April 21. PMID: [33882488](#).
26. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, Levi M, Porrini E, Herman-Edelstein M, Praga M. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Aug;12 (8):453-71. DOI: 10.1038/nrneph.2016.75. Epub 2016 June 6. PMID: [27263398](#).
27. Opazo - Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, Mezzano S, Gómez-Guerrero C, Moreno JA, Egido J. Lipotoxicity and Diabetic Nephropathy: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 10;21 (7):2632. DOI: 10.3390/ijms21072632. PMID: [32290082](#); PMCID: PMC7177360.
28. Zhu Q, Scherer PE. Immunologic and endocrine functions of adipose tissue: implications for kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Feb;14 (2):105-120. DOI: 10.1038/nrneph.2017.157. Epub 2017 December 4. PMID: [29199276](#).
29. Akingbemi BT. Adiponectin receptors in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Program mole Biol Transl Sci.* 2013;114: 317-42. DOI: 10.1016/B978-0-12-386933-3.00009-1. PMID: [23317789](#).
30. Zha D, Wu X, Gao P. Adiponectin and Its Receptors in Diabetic Kidney Disease: Molecular Mechanisms and Clinical Potential. *Endocrinology.* 2017 July 1;158 (7):2022-34. DOI: 10.1210/en.2016-1765. PMID: [28402446](#).
31. Verzola D, Bonanni A, Sofia A, Montecucco F, D'Amato E, Cademartori V, Parodi EL, Viazzi F, Venturelli C, Brunori G, Garibotto G. Toll-like receptor 4 signaling mediates inflammation in skeletal muscle of patients with chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Feb;8 (1):131-144. DOI: 10.1002/jcsm.12129. Epub 2016 October 18. PMID: [27897392](#); PMCID: PMC5326826.
32. Guebre-Egziabher F, Drai J, Fouque D. Adiponectin and chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2007Jan;17 (1):9-12. DOI: 10.1053/j.jrn.2006.10.003. PMID: [17198925](#).
33. Kollerits B, Fliser D, Heid IM, Ritz E, Kronenberg F; MMKD Study Group. Gender-specific association of adiponectin as a predictor of progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease Study. *Kidney Int.* 2007 Jun;71 (12):1279-86. DOI: 10.1038/sj.ki.5002191. Epub 2007 April 25. PMID: [17457380](#).
34. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dunn SR, Ouedraogo R, Hough K, McCue P, Chan L, Falkner B, Goldstein BJ. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest.* 2008 May;118 (5):1645-56. DOI: 10.1172/JCI32691. PMID: [18431508](#); PMCID: PMC2323186.
35. Navarro-Díaz M, Serra A, López D, Granada M, Bayés B, Romero R. Obesity, inflammation, and kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2008 Dec; (111):S15-8. DOI: 10.1038/ki.2008.518. PMID: [19034319](#).
36. Mao S, Fang L, Liu F, Jiang S, Wu L, Zhang J. Leptin and chronic kidney diseases. *J Recept Signal Transduct Res.* 2018 Apr;38 (2):89-94. DOI: 10.1080/10799893.2018.1431278. Epub 2018 February 1. PMID: [29388492](#).
37. Briffa JF, McAinch AJ, Poronnik P, Hryciw DH. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013 Dec 15;305 (12):F1629-36. DOI: 10.1152/ajprenal.00263.2013. Epub 2013 October 9. PMID: [24107418](#).
38. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases, and type 2 diabetes mellitus. *Minutes Pharmacol Sin.* 2018Jul;39 (7):1176-1188. DOI: 10.1038/aps.2018.40. Epub 2018 June 7. PMID: [29877321](#); PMCID: PMC6289384.
39. de Luis DA, Perez Castrillón JL, Dueñas A. Leptin and obesity. *Minerva Med.* 2009 Jun;100 (3):229-36. Epub 2008 Apr 4. PMID: [19182739](#).
40. Mao S, Fang L, Liu F, Jiang S, Wu L, Zhang J. Leptin and chronic kidney diseases. *J Receive Signal Transduct Res* 2018 Apr; 38(2):89-94. DOI: 10.1080/10799893.2018.1431278. PMID: [29388492](#)
41. da Silva AA, Hall JE, do Carmo JM. Leptin reverses hyperglycemia and hyperphagia in insulin-deficient diabetic rats by pituitary-independent central nervous system actions. *PLoS One.* 2017 Nov 30;12 (11):e0184805. DOI: 10.1371/journal.pone.0184805. PMID: [29190687](#); PMCID: PMC5708697.
42. Vasandani C, Clark GO, Adams HU, et B, Quiñer C, Garg A. Efficacy and Safety of Meterleptin Therapy in Patients With Type



- 1 Diabetes: A Pilot Study. *Diabetes care* 2017 May;40 (5):694-697. PMID: [28223297](#)
43. Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, Rother KI, Kleiner DE, Walter M, Gordon P. Effects of Meterleptin in Pediatric Patients With Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 May 1;102 (5):1511-1519. DOI: 10.1210/jc.2016-3628. PMID: [28324110](#); PMCID: PMC5443330.
44. Abella V, Scotece M, Conde J, Gómez R, Lois A, Pino J, Gómez-Reino JJ, Lago F, Mobasher A, Gualillo O. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers.* 2015;20 (8):565-71. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1123354. Epub 2015 December 15. PMID: [26671823](#); PMCID: PMC4819811.

DOI: Digital Object Identifier. PMID: PubMed Identifier.

---

### Nota del Editor

La REV SEN se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales sobre mapas publicados y afiliaciones institucionales.

---