

Efecto de la curcumina sobre la expresión de KIM-1 y los cambios morfológicos en riñón de ratones alimentados con dietas altas en grasa y/o fructosa

Andrés Eduardo Alfaro-Díaz¹, María Elena Pérez-Piña¹, Cosette Durán-Castillo¹, Ramsés Maximiliano Ramírez-Martínez¹, Cecilia Gabriela Meléndez-Salcido¹, Rosalba García-Ramírez², Joel Ramírez-Emiliano¹, Victoriano Pérez-Vázquez¹.

¹Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato. León, 37320, México.

²Laboratorio de Anatomía Patológica, Hospital General de León, Guanajuato, México.

ae.alfarodiaz@ugto.mx (A.E.A.-D.), me.perezpina@ugto.mx (M.E.P.-P.), c.durancastillo@ugto.mx (C.D.-C.), rm.ramirez.martinez@ugto.mx (R.M.R.-M.), cecygaby12@gmail.com (C.G.M.-S.), jr.garcia@ugto.mx (R.G.-R), (J.R.-E), vp.vazquez@ugto.mx (V.P.-V.).

Resumen

El daño renal es una complicación asociada al consumo de dietas altas en grasas y/o fructosa. La inflamación y el estrés oxidativo son los principales mecanismos que generan este daño. La molécula 1 de lesión renal (KIM-1) es una proteína que aumenta su expresión tras una lesión renal aguda o crónica, esto la convierte en un potencial biomarcador de daño renal. La curcumina posee propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, lo que ha despertado el interés en su uso terapéutico para prevenir o retrasar el desarrollo de la lesión renal. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la curcumina sobre la expresión de KIM-1 y los cambios morfológicos en riñón de ratones alimentados con dietas altas en grasas y/o fructosa. Se formaron 7 grupos de ratones macho de la cepa C57BL/6 (n=6): grupo control (C), grupo tratado con fructosa (C+F), grupo tratado con F y Curcumina (F+Cur), grupo tratado con Dieta alta en grasa (DAG), grupo tratado con DAG+Cur, grupo tratado con DAG+F y grupo tratado con DAG+F+Cur. Al finalizar el tratamiento se analizó la expresión de KIM-1 en el riñón por Western Blot y se evaluaron los cambios morfométricos y morfológicos en cortes histológicos de riñón. Los resultados mostraron que la curcumina previene el aumento de la expresión de KIM-1 en el grupo tratado con DAG+Cur y retrasa el desarrollo de cambios histopatológicos en el riñón de ratones alimentados con una dieta hipercalórica.

Palabras clave: Curcumina; dieta alta en grasa; fructosa; KIM-1; riñón.

Introducción

El desarrollo de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus, la dislipidemia y la obesidad desencadenan el desarrollo de patologías como la enfermedad renal, todo esto se ve favorecido por el consumo de dietas altas en grasa y/o fructosa. El sistema renal está implicado en múltiples funciones como la filtración de líquidos y solutos, absorción de agua y la regulación del equilibrio ácido base¹. La relación entre el consumo elevado de fructosa y el desarrollo de enfermedades metabólicas se debe a que su metabolismo se dirige a la *lipogénesis de novo*, lo cual aumenta las concentraciones séricas de triglicéridos (TG) y ácidos grasos libres (FFA) y a la producción de ácido úrico, metabolitos implicados en el desarrollo de la lesión renal. Además, su consumo está asociado al aumento de peso debido a que la fructosa no favorece a la secreción de la leptina, una hormona que ayuda a regular el nivel de saciedad, atenuando la supresión posprandial de la grelina, siendo factor importante para el aumento en el consumo de energía².

Por otra parte, el consumo de una dieta alta en grasa (DAG) también está asociada al desarrollo de obesidad y dislipidemia, condiciones que predisponen a un aumento en la liberación de FFA y TG a la circulación sanguínea, lo cual se asocia con la acumulación ectópica de lípidos en múltiples tejidos, entre ellos el riñón³. En general, el consumo elevado de alimentos procesados con alto contenido de fructosa y grasa, favorecen el desarrollo de hipertensión, obesidad e hiperuricemia, que contribuyen al desarrollo de glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial generando lesión renal^{4, 5}. Recientemente se ha atraído el interés en el estudio de la molécula 1 de lesión renal (KIM-1), una glicoproteína de membrana de tipo I, que se expresa en la región apical de células del túbulo proximal en las nefronas del riñón lesionado, se ha sugerido esta glicoproteína como un biomarcador de daño tubular aguda, debido a que se sobre expresa mediante la activación de la cinasa ERK1/2 y el factor de transcripción STAT-3, generando que la KIM-1 realice un corte proteolítico que

libera su ectodominio el cual excreta en la orina, teniendo la posibilidad de filtrarse en la sangre^{6,7}. Aunque se han estudiado varias clases de fármacos para prevenir o retrasar la progresión de la lesión renal, no existe una cura para la enfermedad renal crónica (ERC), por lo cual se requiere la identificación de nuevos enfoques terapéuticos potenciales para prevenir y tratar la ERC. En los últimos años, los beneficios de los polifenoles para la salud humana han atraído cada vez más la atención de la comunidad científica. Se ha reportado que la curcumina, un polifenol de origen natural posee múltiples funciones bioactivas y fisicoquímicas que traen beneficios a la salud, como propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y anti-apoptóticas^{8,9}. El objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto de la curcumina sobre la expresión de KIM-1 y los cambios morfológicos en ratones alimentados con una dieta alta en grasas y/o fructosa.

Materiales y métodos

Diseño experimental

Se realizó un estudio prospectivo y comparativo en ratones macho de la cepa C57BL/6 de cinco semanas de edad. Se formaron siete grupos de ratones (n=6 por grupo), tratados durante 16 semanas. En la Tabla 1 se muestran los grupos formados, la nomenclatura y el tratamiento/grupo. Los ratones tuvieron acceso a agua potable estéril y alimento ad libitum. Se mantuvieron en el bioterio de la División de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guanajuato en condiciones de alojamiento estándar, con un ciclo de luz/obscuridad de 12 h/12 h, a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y 50% humedad, siguiendo los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana "Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio" (NOM-062-ZOO-1999), de la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" del NIH y de la "Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud" del artículo 121 al 126, título VII.

Tabla 1. Tratamiento con dieta alta en grasa, fructosa y curcumina.

Grupo (n=6)	Nomenclatura	Tratamiento durante 16 semanas
Control	C	Dieta estándar (DE) y agua potable
Fructosa	C+F	DE + 30% (p/v) de fructosa en agua
Fructosa + Curcumina	F+Cur	DE + 0.75% (p/p) de curcumina + 30% (p/v) de fructosa en agua
Dieta alta en grasa	DAG	DAG (60%) y agua potable
Dieta alta en grasa + Curcumina	DAG+Cur	DAG + 0.75% (p/p) de curcumina
Dieta alta en grasa + Fructosa	DAG+F	DAG + 30% (p/v) de fructosa en agua
Dieta alta en grasa + Fructosa + Curcumina	DAG+F+Cur	DAG+ 0.75% (p/p) de curcumina + 30% (p/v) de fructosa en agua

El aporte calórico por cada 100 gr de la dieta estándar era de 432.4 Kcal, 558.3 Kcal de la DAG y el aporte energético de la fructosa en agua al 30% fue de 122.4 Kcal.

Durante las 16 semanas se llevó registro de su peso corporal semanalmente. Al final del periodo de tratamiento para la obtención de muestras se practicó la eutanasia por dislocación cervical, posteriormente se obtuvieron muestras sanguíneas con el fin de determinar el perfil lipídico y la glucosa. Se realizó nefrectomía bilateral, los riñones fueron lavados y almacenados, los riñones izquierdos en formaldehído al 4% para su análisis histopatológico y los derechos en buffer de lavado a -80°C para el Western Blot. Los cadáveres de los ratones una vez obtenidos los tejidos y las muestras sanguíneas fueron dispuestos en

bolsas amarillas y almacenados a -20°C hasta que fueron recogidos por la empresa de servicio externo para su disposición final.

Análisis histológico

Los riñones izquierdos se fijaron en formaldehído al 4% ($\text{pH}=7,0$). Después de la fijación en formalina, las secciones de tejido se incrustaron en parafina. Luego, se prepararon secciones de $3-5\ \mu\text{m}$ de espesor para análisis histológico mediante microscopía óptica (10x y 40x) donde se evaluaron al menos 3 campos seleccionados al azar utilizando tres tinciones diferentes: 1) Hematoxilina y eosina (H&E) para evaluar el tamaño y morfología glomerular, infiltrado inflamatorio que se clasificó como ausente, leve y moderado y morfología tubular, donde se evaluó el borde en cepillo que se clasificó como conservado, alterado o perdido y la dilatación tubular que se clasificó como ausente, moderada o severa. 2) Ácido peryódico schiff (PAS) para la evaluación de gotas de lípidos en el tejido y en los túbulos renales y evaluación de engrosamiento de la membrana basal tubular y glomerular. El engrosamiento de membrana glomerular e indicios de glomeruloesclerosis se clasificó como ausente, leve o moderada. 3) Tricrómico de masson para la evaluación de la fibrosis túbulo-intersticial que se clasificó como ausente leve y moderada.

Para el análisis morfométrico glomerular se usó el software ImageJ (Bethesda, MD, EE. UU.). Las tinciones H&E, PAS y tricrómico de masson se llevaron a cabo bajo condiciones y protocolos estandarizados y se realizaron en el laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General León.

Western Blot

Se realizó la extracción fenólica de proteínas y la cuantificación de estas por el método de Lowry y se hizo un perfil electroforético en gel de poliacrilamida (12%). Posterior a la realización del perfil electroforético, los geles fueron transferidos individualmente a una membrana de nitrocelulosa en un sistema Mini Trans-Blot® Cell (Bio-Rad, CA, USA). Después de la transferencia, las membranas se incubaron en un buffer de bloqueo TBS-Tween (Tris 25 mmol/L, $\text{pH} 7.6$, NaCl 154 mmol/L, Tween-20 0.1% y leche 4%) y fueron incubadas con el anticuerpo primario: anti-KIM-1 (Ab47635). Se utilizó anti-GAPDH (Ab181602) como control de carga. Los complejos se detectaron mediante anticuerpos Ig cabra anti-conejo conjugados con HRP (Ab205718). La quimiodección se realizó con Western Lightning® Plus-ECL (PerkinElmer, MA, USA), y con el uso del fotodocumentador XRS+ System (Bio Rad, CA, USA). La densidad óptica de las bandas fue cuantificada con el software Image Lab (Bio Rad, México). Los resultados se reportan como la relación KIM1/ GAPDH y, cada experimento se realizó por triplicado.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante ANOVA de una vía, seguido del post-hoc de Tukey considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo. Los valores obtenidos se reportan como la media \pm DE. Se utilizó la prueba Chi-cuadrado χ^2 y prueba Z para comparar los parámetros morfológicos cualitativos de la histología renal (Glomeruloesclerosis, fibrosis tubulointersticial, inflamación, morfología tubular) entre los grupos. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS 23.

Resultados

La **Figura 1** muestra que la expresión de KIM1 fue mayor en los grupos DAG ($p=0.006$), DAG+F ($p=0.001$) y DAF+F+Cur ($p=0.001$) respecto al grupo control; mientras que la expresión de KIM1 en el grupo DAG+Cur fue similar al grupo control.

En la **Figura 2**, se muestran los resultados del análisis morfométrico. Se observó un incremento del área de la cápsula de Bowman en los grupos C+F ($4406.71 \pm 587.01 \mu\text{m}^2$, $p=0.001$), F+Cur ($3925.87 \pm 193.52 \mu\text{m}^2$, $p=0.030$) y DAG+F ($4195.27 \pm 636.63 \mu\text{m}^2$, $p=0.001$) con respecto al control ($3002.53 \pm 146.03 \mu\text{m}^2$). Con relación al área del penacho glomerular, se observó un incremento en el grupo C+F ($3895.81 \pm 534.57 \mu\text{m}^2$, $p=0.001$) con respecto al grupo control ($2372.96 \pm 281.63 \mu\text{m}^2$). Este incremento se previno en el grupo F+Cur ($3925.87 \pm 407.17 \mu\text{m}^2$, $p=0.045$) respecto al grupo C+F. El área del espacio de Bowman fue similar entre los grupos de estudio respecto al grupo control; sin embargo, el único cambio significativo se presentó entre los grupos DAG ($350.21 \pm 112.82 \mu\text{m}^2$) y DAG+F ($149.61 \pm 45.38 \mu\text{m}^2$, $p=0.018$).

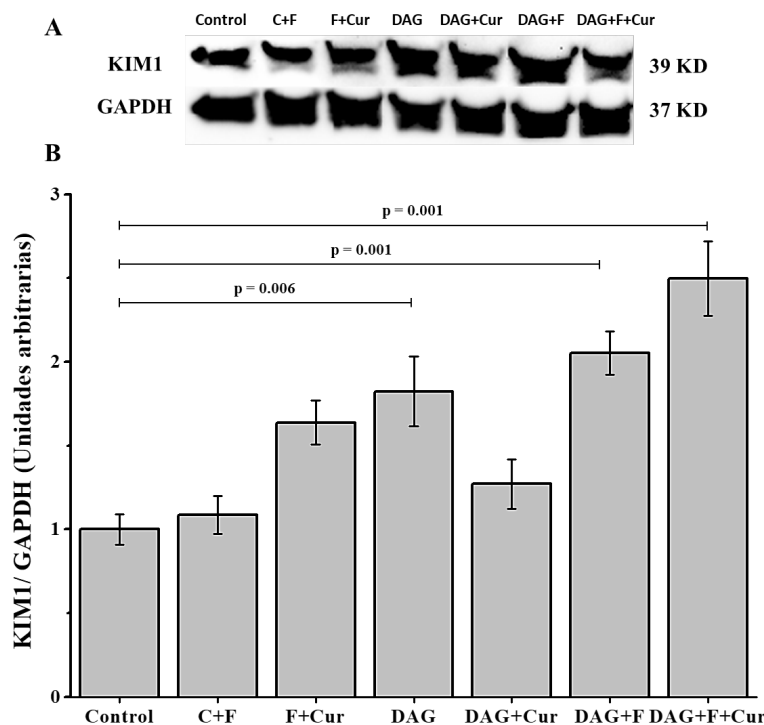


Figura 1. Efecto de la curcumina sobre la expresión de KIM1. A) Western Blot representativo de la expresión de KIM1 en riñón. B) Análisis densitométrico de la proporción KIM1/GAPDH. Los datos se analizaron usando ANOVA y prueba post-hoc de Tukey y representan la media \pm DE ($p < 0.05$).

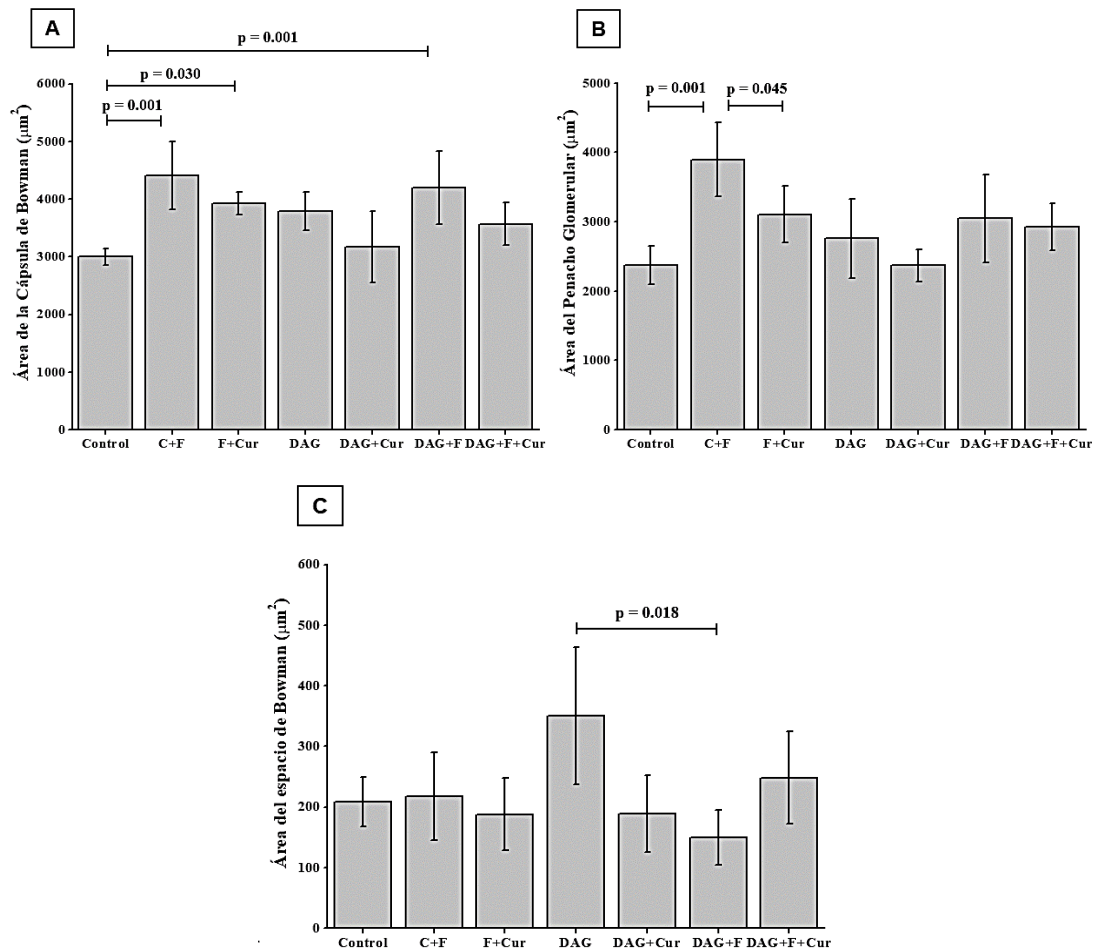


Figura 2. Efecto de la curcumina sobre los parámetros morfométricos glomerulares en ratones alimentados con dieta alta en grasa y/o fructosa. A) Áreas de la Cápsula de Bowman, B) Áreas del Penacho Glomerular, C) Áreas del Espacio de Bowman. Los datos se analizaron usando ANOVA y prueba post-hoc de Tukey y representan la media \pm DE (n=6) ($p < 0.05$).

En la **Figura 3**, se muestran las alteraciones morfológicas presentes en los cortes histológicos de riñón. Se observó un engrosamiento de la membrana basal glomerular, expansión mesangial y la presencia de estructuras en forma de medialuna de tipo fibro-celular en los grupos C+F, DAG y DAG+F, estas alteraciones se previenen en los grupos tratados con curcumina (F+Cur, DAG+Cur y DAG+F+Cur). Sin embargo, si bien no se observa la formación completa de la estructura en forma de medialuna, si se observa la proliferación incipiente de las células parietales de la cápsula de Bowman en los grupos tratados con curcumina, representativo de una glomeruloesclerosis leve (**Tabla 2**).

En la **Figura 4**, se muestra el borde en cepillo alterado y dilatación tubular presente en los grupos tratados con la dieta hipercalórica, particularmente en el grupo tratado con fructosa, lo cual se previno tras el tratamiento con curcumina (**Tabla 2**). Cabe resaltar que la curcumina previno el depósito de lípidos en los grupos tratados con la dieta hipercalórica (**Figura 4**).

Para evaluar la presencia de fibrosis se realizó la tinción de Tricrómico de Masson, la cual tiñe el colágeno tipo I de color azul. El colágeno tipo I se encuentra normalmente presente en la cápsula de Bowman, por lo cual se observa marcadamente teñida, así como la membrana basal tubular y la matriz mesangial en todos los grupos. No obstante, el análisis histopatológico evidenció que el 100% de los ratones en los grupos C+F, DAG+F y DAG+Cur muestran fibrosis tubulointersticial y un engrosamiento de la capsula de Bowman mayor respecto al grupo control (**Tabla 2, Figura 5**).

Tabla 2. Efecto de la curcumina sobre la glomerulosclerosis, fibrosis, morfología del borde en cepillo, dilatación tubular e infiltrado inflamatorio en riñón de ratones alimentados con dieta alta en grasas y/o fructosa.

		Control	Fructosa	F+Cur	DAG	DAG+Cur	DAG+F	DAG+F+Cur	Valor de p
Glomerulosclerosis (%)	Ausente	83%	0%*	33.3%**	0%*	17%	0%*	50%	p=0.015
	Leve	17%	66.7%*	66.7%*	66.7%*	83.3%*	83.3%*	17%	
	Moderada	0%	33%	0%	33%	0%	17%	33%	
Fibrosis tubulointersticial (%)	Ausente	67%	0%*	33%	0%*	67%	0%*	33%	p=0.014
	Leve	33%	100%*	67%	100%*	33%	100%*	67%	
	Moderada	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Borde en cepillo (%)	Conservado	83%	0%*	50%	0%*	67%	33%	67%	p=0.044
	Alterado	17%	100%*	50%	100%*	33%	50%	33%	
	Perdido	0%	0%	0%	0%	0%	17%	0%	
Dilatación tubular (%)	Ausente	100%	0%*	50%**	67%	100%	33%	33%	p=0.001
	Leve	0%	100*	50%**	0%	0%	50%**	67%	
	Moderada	0%	0%	0%	33%	0%	17%	0%	
Infiltrado inflamatorio (%)	Ausente	17%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	p=0.588
	Leve	83%	83%	100%	100%	83%	83%	100%	
	Moderado	0%	17%	0%	0%	17%	17%	0%	

Los datos fueron analizados con el estadístico de Chi-cuadrado y prueba z $n=6$ /grupo, * $p<0.05$ vs Control, ** $p<0.05$ vs Fructosa.

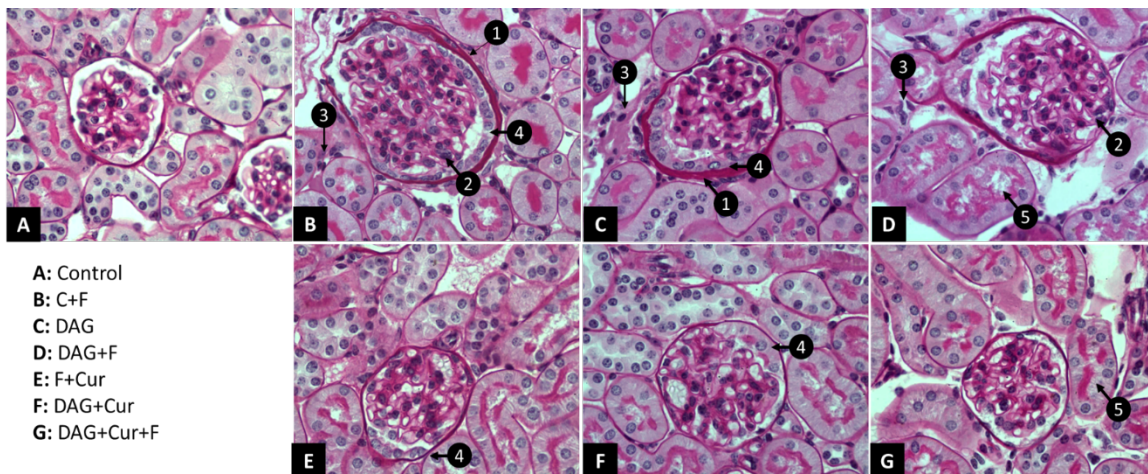


Figura 3. Cortes histológicos de riñón teñidos con Ácido Peryódico de Schiff (PAS) (40x): 1) Engrosamiento de la membrana basal glomerular; 2) Expansión mesangial; 3) Infiltrado inflamatorio; 4) Estructuras glomerulares en forma de medialuna; 5) Borde en cepillo alterado.

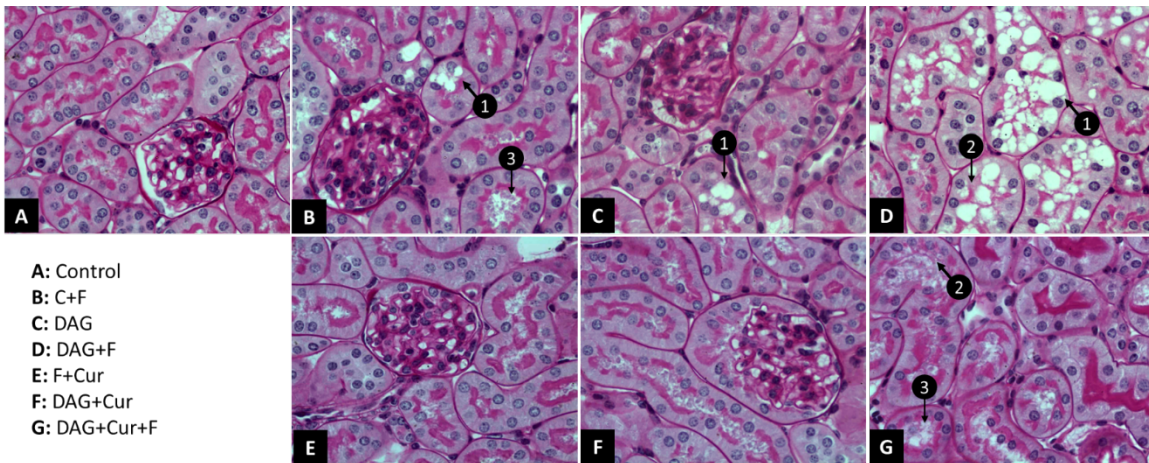


Figura 4. Cortes histológicas de riñón teñidos con Ácido Peryódico de Schiff (PAS) (40x): 1) Depósito de lípidos, 2) Borde en cepillo alterado, 3) Dilatación tubular.

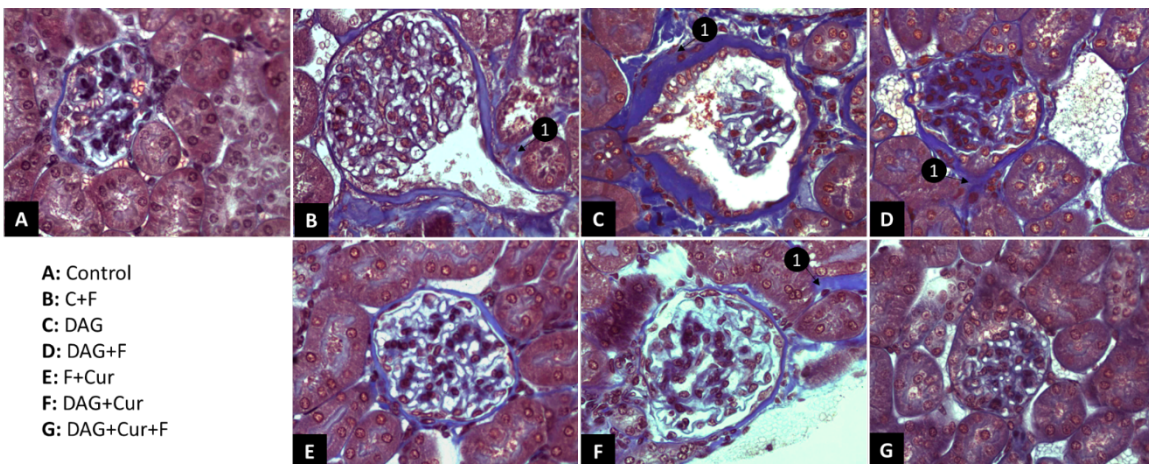


Figura 5. Cortes histológicas de riñón teñidos con Tricrómico de Masson (40x). 1) Fibrosis tubulointersticial.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la DAG provocó un aumento significativo en la expresión de KIM1; sin embargo, el tratamiento con curcumina previno este aumento. En relación con el aumento en la expresión de KIM1 en el grupo DAG+F no se observó un efecto preventivo de la curcumina pues el grupo DAG+F+Cur también presentó un aumento en la expresión de KIM1 respecto al grupo control; sin embargo, en el análisis morfológico y morfométrico la DAG+F provocó un aumento significativo en el área de la cápsula de Bowman, fibrosis, y daño estructural glomerular y tubular, lo cual no se observó en el grupo DAG+F+Cur (**Figuras 3-5, Tabla 2**), lo que indica que si bien el tratamiento con curcumina no previene la lesión en el grupo DAG+F+Cur, si retrasa el desarrollo del daño renal inducido por la dieta hipercalórica.

La expresión de KIM1 aumenta drásticamente en respuesta a la lesión tubular, esto la convierte en un posible biomarcador de daño renal en etapas tempranas^{9, 10}. En el estudio realizado por Ghasemi y cols., en 2018, se observó que la curcumina tiene un efecto dosis dependiente en la prevención de la sobreexpresión de

KIM1 en ratas con diabetes tipo 1⁹. Además, en otros estudios se ha demostrado que el daño renal, inducido por glicerol, gentamicina, golpe de calor o cisplatino, lleva a un incremento de la expresión de KIM1; Sin embargo, el tratamiento con curcumina mejora esta condición¹¹⁻¹⁴. Wu y cols., en 2017, sugirieron que las propiedades antioxidantes de la curcumina actúan previniendo el aumento en la expresión de KIM1¹¹, como lo observamos en el grupo DAG+Cur, donde no se observaron diferencias en su expresión respecto al grupo control.

En el análisis morfométrico, el área del penacho glomerular aumentó en el grupo C+F y la curcumina previno significativamente este incremento en el grupo F+Cur. Además, el análisis morfológico mostró que la glomeruloesclerosis y dilatación tubular fueron menores en el grupo F+Cur con respecto al grupo C+F. Asimismo, se observó que la fibrosis tubulointersticial y las alteraciones del borde en cepillo se previnieron en los grupos tratados con curcumina, en contraste con los grupos que solo recibieron una dieta hipercalórica. Todo ello indica que la curcumina tiene un efecto importante en la prevención de los cambios morfológicos renales causados por la dieta alta en grasa y/o fructosa.

Los resultados del análisis morfológico coinciden con lo reportado por Soetinko y cols., en 2018, quienes indujeron daño renal con cisplatino en ratas; ellos observaron cambios morfológicos importantes, los cuales fueron prevenidos al administrar curcumina como tratamiento¹⁵. Por otra parte, Ali y cols., en 2018, reportaron un efecto similar en un estudio en donde al administrar curcumina a ratas con enfermedad renal crónica los daños morfológicos del riñón disminuyeron en comparación con aquellas en donde no se administró tratamiento¹⁶. Adicionalmente, Zhao y cols., en 2020, reportaron un efecto protector dosis dependiente de la curcumina para cambios morfológicos en ratas con lesión renal¹³.

Las dietas altas en grasa y/o fructosa tienden a generar daño renal debido principalmente al estrés oxidativo e inflamación que provocan^{5, 18, 19}. Los mecanismos de acción de la curcumina no han sido completamente dilucidados, sin embargo, se ha sugerido que sus efectos antiinflamatorios en el riñón están relacionados con la supresión de algunos factores inflamatorios (factor nuclear (NF)-kB y ciclooxigenasa (COX)-2) y de la regulación positiva de la vía de señalización Nrf2/HO-1^{11, 13}. En estudios futuros sería relevante comparar diferentes dosis y vías de administración de la curcumina en diferentes etapas de la enfermedad renal para esclarecer si tiene un efecto preventivo o solo retrasa el desarrollo de la lesión renal.

Conclusión

El consumo de una dieta alta en fructosa y/o grasa favorece el desarrollo de la lesión renal, mientras que el tratamiento con curcumina previene el aumento de la expresión de KIM-1 inducida por la DAG y retrasa el desarrollo de la lesión inducida por la dieta DAG+F al prevenir el desarrollo de cambios histopatológicos en el riñón de ratones alimentados con una dieta hipercalórica.

Agradecimientos

Agradecemos al Departamento de ciencias Médicas de la Universidad de Guanajuato Campus León por permitirnos realizar este trabajo.

Referencias

- Castaño, I., y Rovetto, C. (2007). Nutrición y enfermedad renal. *Colombia Médica*, 38(1), 56-65. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342007000500009
- Carvalho, P., Carvalho, E., Barbosa-Da-Silva, S., Mandarim, C., Hernández, A., y Del Sol, M. (2019). Efectos metabólicos del consumo excesivo de fructosa añadida. *International Journal of Morphology*, 37(3), 1058-1066. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022019000301058>
- Ferranti, S., y Mozaffarian, D. (2009). La tormenta perfecta: obesidad, disfunción del adipocito y consecuencias metabólicas. *Bioquímica*, 34(2), 95-108. <https://www.redalyc.org/pdf/576/57612011006.pdf>
- Bjornstad y cols., *Diabetologia*, 2016. 58(9): 1993–2002.

- Kretowicz, M., Johnson, R. J., Ishimoto, T., Nakagawa, T., y Manitiuis, J. (2011). The impact of fructose on renal function and blood pressure. *International journal of nephrology*, 2011. <https://doi.org/10.4061/2011/315879>
- Reyes-Uribe, E., Hernández-Bedolla, M. A., Salazar-Flores, J., y Torres-Sánchez, E. D. (2022). La proteína KIM-1, un biomarcador asociado a la enfermedad renal. *Ciencia Huasteca Boletín Científico de la Escuela Superior de Huejutla*, 10(19), 20-27. <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/huejutla/article/download/8213/8567/>
- Mori, Y., Ajay, A., Chang, J., Mou, S., Zhao, H., Kishi, S., Li, J., Brooks, C., Xiao, S., Woo, H., Sabbiseti, V., Palmer, S., Galichon, P., Li, L., et al. (2022). KIM-1 Mediates fatty acid uptake by renal tubular cells to promote progressive diabetic kidney disease. *PMC*, 33(5). 1042-101.
- Uribe, F., Bedolla, M., Flores, J., Sánchez, E. (2022). La proteína KIM-1, un biomarcador asociado a la enfermedad renal. *Ciencia Huasteca*, 10(9). 20-27. <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/huejutla/article/download/8213/8567/>
- Ghasemi, H., Einollahi, B., Kheiripour, N., Hosseini-Zijoud, S. R., y Nezhad, M. F. (2019). Protective effects of curcumin on diabetic nephropathy via attenuation of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) expression and alleviation of oxidative stress in rats with type 1 diabetes. *Iranian journal of basic medical sciences*, 22(4), 376-383. doi: 10.22038/ijbms.2019.31922.7674
- Bonventre, J. V. (2008). Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a specific and sensitive biomarker of kidney injury. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 68(sup241), 78-83. DOI: 10.1080/00365510802145059
- Wu, J., Pan, X., Fu, H., Zheng, Y., Dai, Y., Yin, Y., Chen, Q., Hao, Q., Bao, D., y Hou, D. (2017). Effect of curcumin on glycerol-induced acute kidney injury in rats. *Scientific reports*, 7(1), 1-11. DOI:10.1038/s41598-017-10693-4
- Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., y Rasheed, H. A. (2019). Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin contribute into attenuation of acute gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Asian J Pharm Clin Res*, 12(3), 466-468. <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i3.30875>
- Zhao, Y. H., Shen, C. F., Wang, G. J., Kang, Y., Song, Y. H., y Liu, J. W. (2021). Curcumin alleviates acute kidney injury in a dry-heat environment by reducing oxidative stress and inflammation in a rat model. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 35(1), e22630. <https://doi.org/10.1002/jbt.22630>
- Soetikno, V., Sari, S. D. P., Maknun, L. U., Sumbung, N. K., Rahmi, D. N. I., Pandhita, B. A. W., Louisa, M., y Estuningtyas, A. (2019). Pre-treatment with curcumin ameliorates cisplatin-induced kidney damage by suppressing kidney inflammation and apoptosis in rats. *Drug Research*, 69(02), 75-82. <https://doi.org/10.1055/a-0641-5148>
- Soetikno, V., Sari, S. D. P., Maknun, L. U., Sumbung, N. K., Rahmi, D. N. I., Pandhita, B. A. W., Louisa, M., y Estuningtyas, A. (2019). Pre-treatment with curcumin ameliorates cisplatin-induced kidney damage by suppressing kidney inflammation and apoptosis in rats. *Drug Research*, 69(02), 75-82. <https://doi.org/10.1055/a-0641-5148>
- Ali, B. H., Al-Salam, S., Al Suleimani, Y., Al Kalbani, J., Al Bahlani, S., Ashique, M., Manoj, P., Dhahli, B., Al-Abri, N., Naser, H., Yasin, J., Nemmar, A., Al-Za'abi, M., Hartman, C., y Schupp, N. (2018). Curcumin ameliorates kidney function and oxidative stress in experimental chronic kidney disease. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 122(1), 65-73. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12817>
- Caliceti, C., Calabria, D., Roda, A., y Cicero, A. F. (2017). Fructose intake, serum uric acid, and cardiometabolic disorders: a critical review. *Nutrients*, 9(4), 395. <https://doi.org/10.3390/nu9040395>
- Herman-Edelstein, M., Scherzer, P., Tobar, A., Levi, M., y Gafer, U. (2014). Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. *Journal of lipid research*, 55(3), 561-572. <https://doi.org/10.1194/jlr.P040501>