

Mecanismos involucrados en la enfermedad renal relacionada con la obesidad

Mechanisms involved in renal illness related to obesity

Elizabeth Alejandrina Guzmán Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-2195-2700>

Beatriz Vázquez Cruz¹

David Segura Cobos¹

¹ Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Iztacala.

Autor para la correspondencia: shponia2000@yahoo.com.mx

RESUMEN

Introducción: En las últimas tres décadas la prevalencia de adultos con sobrepeso y obesidad ha aumentado sustancialmente en todo el mundo. La acumulación de grasa abdominal y visceral está altamente correlacionada con efectos adversos renales, a través de la acumulación de tejido adiposo dentro y alrededor de los riñones y la acumulación intrarrenal de matriz extracelular. Esta glomerulopatía relacionada con la obesidad se caracteriza en etapas tempranas por hipertrofia glomerular con o sin glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria.

Objetivo: Revisar los mecanismos involucrados en la enfermedad renal relacionada con la obesidad.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Google Académico de 2013 a 2017 sobre este tema.

Conclusiones: Los efectos nocivos de la obesidad en la vasculatura renal se deben al aumento de la presión arterial, inflamación, hiperglucemia, lipotoxicidad causada por un exceso de metabolismo no- β -oxidativo de los ácidos grasos, estrés oxidativo y activación de múltiples sistemas neurohumorales. El exceso de grasa visceral es una fuente de citocinas y otros factores que crean un medio de estrés oxidativo e inflamación que contribuyen a la disfunción endotelial, la rigidez vascular y al desarrollo de la aterosclerosis. La hiperfiltración e hipertrofia glomerular causan el daño renal asociado a la obesidad. La

hiperfiltración compensatoria, que preserva el filtrado glomerular, se acompaña de expansión del volumen glomerular, incremento en los componentes de la matriz glomerular, células endoteliales y mesangiales. Tras la inflamación ocurre la neovascularización, mecanismo compensatorio para mantener la perfusión de los tejidos lesionados o isquémicos.

Palabras clave: enfermedad renal relacionada con la obesidad; sistema renina angiotensina; sistema nervioso simpático.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of overweight and obese adults has increased substantially worldwide, in the last three decades. The accumulation of abdominal and visceral fat is highly correlated with renal adverse effects, through the accumulation of adipose tissue in and around the kidneys and the intrarenal accumulation of extracellular matrix. This obesity-related glomerulopathy is characterized in early stages by glomerular hypertrophy with or without secondary focal segmental glomerulosclerosis.

Objective: To review the mechanisms involved in the obesity related renal illness.

Methods: A bibliographical search on this topic was carried out in PubMed and Academic Google databases from 2013 to 2017.

Conclusions: The harmful effects of obesity on the renal vasculature are due to increased blood pressure, inflammation, hyperglycemia, lipotoxicity caused by an excess of non- β -oxidative metabolism of fatty acids, oxidative stress and activation of multiple neurohumoral systems. Excess visceral fat is a source of cytokines and other factors that create a means of oxidative stress and inflammation contributing to endothelial dysfunction, vascular stiffness and the development of atherosclerosis. Hyperfiltration and glomerular hypertrophy cause kidney damage associated with obesity. Compensatory hyperfiltration, which preserves the glomerular filtration rate, is accompanied by glomerular volume expansion, an increase in the components of the glomerular matrix, endothelial and mesangial cells. Following inflammation, neovascularization occurs, a compensatory mechanism to maintain perfusion of injured or ischemic tissues.

Keywords: obesity-related kidney disease, renin angiotensin system, sympathetic nervous system.

Recibido: 12/11/2018

Aprobado: 23/02/2019

Introducción

Los adipocitos constituyen una red molecular de comunicación entre ellos y otros órganos como el hipotálamo, hígado, páncreas, músculo esquelético y riñón. Las señales endocrinas, paracrinas y autocrinas generadas intervienen en la homeostasis glucosídica y lipídica, en la termogénesis y en el control de la ingesta, convirtiéndolo en una célula generadora de mecanismos de regulación metabólica, neuroendocrina, inmunológica y cardiovascular. Son capaces de modificar sensiblemente su tamaño, así, hasta en 20 veces su diámetro y en varios cientos de veces su volumen, para lo cual disponen de todas las enzimas de la lipólisis y de la lipogénesis necesarias para producir estos cambios morfológicos.⁽¹⁾

En el tejido adiposo se sintetizan y se liberan una serie de enzimas, hormonas y citocinas proinflamatorias que contribuyen a la regulación de la homeostasia del adipocito; dentro de ellas se encuentran la leptina, la lipoproteinlipasa (LPL), la proteína estimuladora de acilación (ASP), la proteína que transfiere ésteres de colesterol (CETP), la proteína que se une al retinol (RBP), la apolipoproteína E (apo E), la proteína que se une a ácidos grasos (FABP o Ap2), la enzima málica, la acil CoA sintasa, la glicerol 3 fosfato deshidrogenasa, ácidos grasos libres, el angiotensinógeno, angiotensina II (Ang II), las catepsinas D y G, la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 6 (IL-6), la proteína-Agouti, la monobutirina, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2), el factor de crecimiento transformante beta (TGF β), el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), las prostaglandinas (I2,F2 α ,E2), la adiponectina, la resistina, la adiposina, las hormonas esteroides, la glucocinasa, la fosfoenolpiruvato carboxicinasa, el transportador de glucosa-4 (Glut 4) y la fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K). Adicionalmente se ha identificado en los adipocitos la presencia de receptores para el factor proliferador de peroxisomas (PPAR) y de receptores para Ang II como el AT1 y AT2.⁽²⁾

En las últimas tres décadas, la prevalencia de adultos con sobrepeso y obesidad ha aumentado sustancialmente en todo el mundo.⁽³⁾ En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 2016, 4 de cada 10 adolescentes presentan sobrepeso u obesidad

(prevalencia combinada de 36,3 %), y siete de cada 10 adultos (prevalencia combinada de 72,5 %) continúan padeciendo exceso de peso (sobrepeso u obesidad) respecto a la cifra de 2012 de 71,2 %.⁽⁴⁾

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). De acuerdo con la definición de la OMS un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso; un IMC igual o superior a 30 determina obesidad. El IMC proporciona la medida más útil para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad en la población, puesto que es el mismo para ambos sexos y para los adultos de todas las edades.⁽⁵⁾

La acumulación de grasa abdominal y visceral está altamente correlacionada con efectos adversos renales, a través de la acumulación de tejido adiposo dentro y alrededor de los riñones, y la acumulación intrarrenal de matriz extracelular (MEC). El riñón también está expuesto a constantes fuerzas de compresión que pueden estimular el sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) y aumentar la reabsorción tubular de sodio y agua, lo que aumenta la presión arterial.⁽⁶⁾

Los mecanismos responsables de los efectos nocivos de la obesidad en la vasculatura no se han elucidado completamente, pero es probable que se deban a interacciones de múltiples trastornos, incluyendo aumento de la presión arterial, inflamación, hiperglucemia, "lipotoxicidad" causada por un exceso de metabolismo no- β -oxidativo de los ácidos grasos, estrés oxidativo y activación de múltiples sistemas neurohumorales. Existe evidencia de que el exceso de grasa visceral es una fuente importante de citocinas y otros factores que crean un medio de estrés oxidativo e inflamación que contribuye a la disfunción endotelial, la rigidez vascular y al desarrollo de la aterosclerosis.⁽⁷⁾

El propósito de este trabajo de revisión, es describir los principales mecanismos involucrados en el daño renal asociados con la obesidad.

La búsqueda de la información se realizó a través de algunas bases de datos como PubMed y Google Académico, utilizando la combinación de los descriptores obesidad y daño renal, sistema renina angiotensina y obesidad, inflamación y obesidad, hipertensión arterial, obesidad y daño renal, matriz extracelular y daño renal, neovascularización y daño renal. Se revisaron 70 artículos y se seleccionaron 39, teniendo en cuenta la asociación entre los

descriptores mencionados y el aporte de cada uno, dentro de cada temática descrita en este trabajo, en el período de 2013 - 2017.

Mecanismos involucrados en el daño renal asociados con la obesidad

El aumento en la reabsorción renal de sodio desempeña un papel importante en el inicio del aumento de la presión arterial (PA) asociado con el aumento de peso excesivo; los pacientes obesos requieren una mayor PA para mantener el equilibrio de sodio, lo que indica una disminución de la presión de natriuresis. Se han descrito tres factores principales que pueden llevar a la modificación de la presión de natriuresis y al incremento de la PA:⁽⁸⁾

- compresión física de los riñones debido al aumento de la grasa visceral, retroperitoneal y del seno renal;
- activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), que incluye la activación de los receptores de mineralocorticoides (MR) independientes de la aldosterona;
- activación del sistema nervioso simpático renal (SNS), por lo que la enfermedad renal puede amplificar el aumento de la PA derivada de estos mecanismos, haciendo que la hipertensión arterial (HTA) asociada con la obesidad sea más difícil de controlar y de revertir por la pérdida de peso.

Compresión física de los riñones debido al aumento de la grasa visceral, retroperitoneal y del seno renal

El aumento de la grasa visceral y retroperitoneal puede aumentar la presión arterial al comprimir físicamente los riñones. El exceso de acumulación de grasa en y alrededor de los riñones se ha asociado con un aumento de la presión intrarrenal, alteración de la presión de natriuresis e HTA.⁽⁹⁾ En pacientes con obesidad visceral, la presión intraabdominal aumenta en proporción al diámetro abdominal sagital, alcanzando valores altos entre 35-40 mmHg.⁽¹⁰⁾ Esta presión elevada comprime la vena renal, los vasos linfáticos, los uréteres y el parénquima renal. En perros y conejos obesos, la grasa retroperitoneal encapsula el riñón, se adhiere firmemente a la cápsula renal e invade los senos renales, causando compresión adicional y aumento de la presión intrarrenal.⁽¹¹⁾

La grasa del seno retroperitoneal y renal, además de comprimir los riñones, puede causar inflamación y expansión de la matriz extracelular medular renal que podría deteriorar aún más la función renal. El contenido de glicosaminoglicanos y la concentración tisular de hialuronano, componentes importantes de la matriz extracelular medular renal, se encuentran elevados en perros y conejos obesos en comparación con los controles.⁽¹¹⁾ Aunque el estímulo para aumentar el hialuronano en la médula renal no es del todo claro, su acumulación se asocia con una mayor presión del líquido intersticial, edema tisular e inflamación.

El aumento de la reabsorción de sodio causada por la compresión renal contribuye a la vasodilatación renal, la hiperfiltración glomerular y el aumento de la secreción de renina en pacientes obesos.⁽¹²⁾ El aumento en la recaptura de sodio en el túbulo proximal y la disminución en la recaptura de este en la mácula densa, causa una retroalimentación tubuloglomerular, en la que disminuye la resistencia arteriolar aferente y aumentan el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y la secreción de renina. La hiperfiltración glomerular y la presión arterial elevada tienden a aumentar la recaptura de sodio que llega hacia la mácula densa, llevándolo a la normalidad, lo que ayuda a restablecer el equilibrio de sodio.^(8,13)

Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El sistema renina angiotensina (SRA) se encuentra aumentado en los pacientes obesos; se ha mostrado que varios componentes del SRA son sintetizados principalmente por la grasa visceral. *Pinheiro y otros*⁽¹⁴⁾ encontraron un aumento significativo de la expresión de angiotensinógeno y del receptor AT1 de Ang II en el tejido adiposo visceral en relación con la grasa subcutánea en pacientes obesos y delgados. A partir de la activación del SRA se generan cambios hemodinámicos durante el desarrollo del sobrepeso/obesidad. Otro estudio en ratones demostró que la obesidad se encontraba asociada con el incremento en la actividad de la ECA en el riñón y con un aumento de la síntesis de Ang II por parte del tejido adiposo.⁽¹⁵⁾ Esto lleva a una elevación de la presión sistémica a partir de su efecto vasoconstrictor (con el consiguiente aumento de la presión glomerular) y, por otro lado, al aumento de la reabsorción de sodio (Na⁺) en el túbulo contorneado proximal.

La manipulación genética y farmacológica de los componentes del SRA circulante se correlaciona con el índice de masa corporal en modelos animales y en pacientes. La infusión de Ang II exógena, ya sea periférica o centralmente, reduce la ingesta de alimentos, este

efecto se asocia con una mayor expresión de hormonas anoréxicas en el hipotálamo, por lo que se produce una pérdida de peso en los pacientes obesos.⁽¹⁶⁾ Cabandugama y otros⁽¹⁷⁾ analizaron los efectos de la Ang II sobre el metabolismo lipídico en adipocitos 3T3-L1 y células adiposas humanas, y observaron que la Ang II se une predominantemente al receptor AT2, ya que la Ang II fue desplazada solo con dosis altas de losartán y fácilmente con un antagonista del receptor AT2, el PD123319. Comprobaron además la existencia de efectos de Ang II sobre el almacenamiento de triglicéridos y sobre la actividad y expresión de las enzimas lipogénicas, como la sintasa de ácidos grasos (FAS) y la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (GPDH), en todos los grupos celulares estudiados y mantenidos en cultivos primarios.

En el páncreas, Ang II a través de su unión al receptor AT1, impide la acción de la fosfatidil inositol-3 cinasa (PI3K), por lo que se pierde la estimulación de la síntesis de óxido nítrico (NO) por esta vía, disminuye la captación periférica de glucosa y la hiperinsulinemia refleja (que estimula a su vez mayor producción de Ang II, creando un círculo vicioso). Por otra parte, se libera la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), enzima responsable de la actividad de crecimiento y mitogénesis de la insulina y mediadora de las acciones vasoconstrictoras, proinflamatorias y aterogénicas de la hormona.⁽¹⁸⁾

La disminución de la biodisponibilidad de NO secundaria al efecto de Ang II sobre PI3K favorece también un estado proinflamatorio derivado de la pérdida del efecto inhibitorio del NO sobre la actividad del factor nuclear κ B, principal promotor de la síntesis de diversas moléculas inflamatorias, entre las que se encuentran algunas moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión vascular celular-1 (VCAM1), la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM1), E-selectina, el TNF α , interleucinas 6 (IL-6) y 1 β (IL-1 β).⁽¹⁹⁾

Por otra parte, la concentración plasmática aumentada de aldosterona no solo se correlaciona con el aumento de la presión arterial, la adiposidad visceral, la relación cintura/cadera, sino que también induce a la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), a través de la actividad de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) oxidasa, aumentando así los niveles de ROS e induciendo una serie de cambios postraduccionales oxidativos. Las ROS generadas reaccionan con el NO para reducir su biodisponibilidad y formar peroxinitrito, contribuyendo así a la disfunción endotelial.⁽²⁰⁾

Sistema nervioso simpático y su relación con sistema renina angiotensina

En la actualidad la mayoría de las evidencias apoyan el papel central del sistema nervioso autónomo (SNA) en la etiología de la HTA, la hiperactividad simpática unida a la hipoactividad parasimpática son factores centrales no solo en la génesis de la HTA sino en el mantenimiento de ella; existen datos que relacionan el papel del sistema nervioso simpático (SNS) en la regulación de la homeostasis cardiovascular y se dispone de evidencias experimentales donde la hiperactividad simpática promueve directamente alteraciones funcionales y estructurales cardíacas y vasculares.⁽²¹⁾

La consecuencia del desbalance autonómico, la hiperactividad simpática (situación que predomina en los individuos hiperreactivos cardiovasculares), junto con la disminución del tono parasimpático, provoca una serie de cambios importantes en el organismo que contribuyen de manera significativa, entre otras cosas, al incremento de la presión arterial, incremento de la Ang II, o la resistencia a la insulina (RI) con la consecuencia de hiperinsulinemia, por tanto, muchas veces se crean mecanismos de retroalimentación positiva que pueden llevar a los cambios en el sistema cardiovascular.⁽²²⁾

La hiperactividad simpática a través de la inervación autonómica renal o de los niveles elevados de catecolaminas puede inducir la liberación de renina desde el aparato yuxtglomerular mediada por el estímulo de receptores beta, produciendo activación del SRA endocrino. Entre los efectos de la Ang II se encuentra la capacidad de activar el SNS a través de la liberación de catecolaminas de la glándula adrenal, liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas autonómicas periféricas, y activación central del sistema simpático. Por tanto, ambos sistemas interactúan y pueden activarse mutuamente estableciendo un círculo vicioso.⁽¹⁵⁾

Daño renal asociado a la obesidad

La disfunción endotelial, el remodelado vascular y la eventual pérdida de los microvasos renales se han descrito en etapas avanzadas de HTA, diabetes y enfermedad renovascular aterosclerótica, condiciones provocadas por la obesidad.⁽²³⁾ La disfunción endotelial y el daño de los vasos renales pequeños afectan negativamente la perfusión, produciendo isquemia tisular y activación de factores derivados de la hipoxia y redox en el riñón, como el

factor de crecimiento transformante- β (TGF β), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). A su vez, algunas de estas citocinas pro-fibróticas ejercen efectos sobre la proliferación y remodelación vascular, además de promover la diferenciación y fibrosis epitelial y/o endotelio-mesenquimal.⁽²³⁾

La obesidad es una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado de intensidad en la que el tejido adiposo (principalmente visceral) sirve como fuente de citocinas inflamatorias. Los estudios experimentales y clínicos muestran que la inflamación inducida por la obesidad se desarrolla en el corazón, el hígado y en la microvasculatura, el cerebro y los riñones.⁽²⁴⁾ No está claro si la inflamación se acelera o aumenta en paralelo con la obesidad, pero existe evidencia de que la inflamación se desarrolla en una etapa temprana y rápidamente después del aumento excesivo de peso, y puede contribuir a la lesión orgánica.⁽²⁵⁾ La inflamación sistémica y renal se desarrolla progresivamente, en paralelo a la disfunción renal progresiva, la fibrosis y el aumento significativo en la densidad microvascular cortical y medular.⁽²⁶⁾

La neovascularización dependiente de inmunidad e inflamación, que parece estar impulsada por respuestas celulares pleiotrópicas y moleculares masivas refleja un mecanismo compensatorio para mantener la perfusión de los tejidos lesionados o isquémicos.⁽²⁷⁾

Estudios experimentales y clínicos sugieren que el daño de la función microvascular renal y la arquitectura, pueden participar en los primeros pasos de la lesión renal en la enfermedad renal crónica, independientemente de la causa. En las ratas Zucker obesas muestran un flujo sanguíneo renal y una tasa de filtración glomerular reducida, con un aumento progresivo de proteinuria. Este hallazgo sugiere que la neovascularización/angiogénesis renal en la rata Zucker obesa podría ser una respuesta compensatoria pero insuficiente y, eventualmente, disfuncional después de los factores que causan la disfunción renal y/o lesión renal.⁽²⁵⁾

La evidencia que apoya las acciones directas e intermedias del TNF- α y la IL-6 como potentes inductores de la angiogénesis se ha demostrado en varias condiciones patológicas. La inflamación en la obesidad también puede ser impulsada por la actividad aumentada de otras citocinas proinflamatorias angiogénicas, como la interleucina-8 (IL-8), la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP) -1 o el factor nuclear κ B (NF κ B).⁽²⁸⁾

En otros modelos de dislipidemia crónica también se ha observado la presencia de inflamación y neovascularización renal, que promueve el aumento del TNF- α . La inhibición del TNF- α disminuye la proliferación vascular y la hemodinámica renal basal.⁽²⁹⁾

Estos hallazgos sugieren que la neovascularización inducida por inflamación podría ser un mecanismo compensatorio, inicialmente dirigido a preservar la perfusión renal en la

dislipidemia. Sin embargo, como en la obesidad, la neovascularización inflamatoria puede originar vasos disfuncionales o inmaduros que pueden aumentar la permeabilidad vascular y evitar respuestas adecuadas a cambios en el tono vascular, lo que lleva a la eliminación anormal de toxinas y facilita la extravasación de lesiones más a la progresión de la lesión renal a medida que la inflamación crónica se perpetúa en la obesidad. Por lo tanto, es posible que la neovascularización renal en la obesidad (o dislipidemia) esté impulsada por la inflamación y se comporte como un mecanismo que, inicialmente ayuda a preservar la hemodinámica renal pero después contribuye al daño parenquimatoso funcional y estructural debido a anomalías.⁽³⁰⁾

La fibrosis renal es la etapa final común e importante de la lesión renal en la obesidad. Es el resultado de la sustitución del parénquima renal normal y funcional por tejido cicatricial.⁽³¹⁾ En los riñones de pacientes obesos la hiperfiltración compensatoria se acompaña de expansión del volumen glomerular, incremento en los componentes de la matriz glomerular y aumento en el número de células endoteliales y mesangiales, por lo que se genera un entorno renal isquémico y oxidativo que también puede interferir crónicamente con el recambio de la matriz extracelular normal (MEC) al atenuar la actividad de las metaloproteinasas de la matriz (MMP)⁽³²⁾ o al aumentar la resistencia de la MEC a la degradación⁽³³⁾ y al aumentar los inhibidores tisulares endógenos de metaloproteinasas (TIMP).⁽³⁴⁾

La actividad profibrótica combinada con un recambio reducido de la MEC induce a la acumulación de tejido fibrótico e interfiere con el desarrollo normal, la expansión y la reparación de la microvasculatura renal. La acumulación de MEC también puede afectar los microvasos renales mediante el remodelado vascular renal cortical y medular. Se ha reconocido también que la MEC es una fuente activa de citocinas inflamatorias, pro y anti-angiogénicas,⁽³⁵⁾ que pueden contribuir aún más a la progresión de las anomalías microvasculares renales.

El hallazgo histológico predominante es la glomerulomegalia, glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria.^(36,37)

En biopsias de pacientes con obesidad mórbida ($IMC > 50 \text{ kg/m}^2$) se observó la presencia de glomerulomegalia, engrosamiento de la membrana basal glomerular y la presencia de proteinuria, debido a que los podocitos no son capaces de proliferar y se generan espacios en la membrana basal glomerular, lo que predispone al desarrollo de proteinuria.^(38,39)

El aumento de la presión en el capilar glomerular determina un incremento en el filtrado glomerular y falla en la autorregulación glomerular con vasodilatación en la arteriola eferente, lo que determina diferencia en la presión hidrostática entre el flujo sanguíneo y el espacio urinario.

Conclusiones

Los efectos nocivos de la obesidad en la vasculatura renal se deben al aumento de la presión arterial, inflamación, hiperglucemia, lipotoxicidad causada por un exceso de metabolismo no- β -oxidativo de los ácidos grasos, estrés oxidativo y activación de múltiples sistemas neurohumorales. El exceso de grasa visceral es una fuente de citocinas y otros factores que crean un medio de estrés oxidativo e inflamación que propicia a la disfunción endotelial, la rigidez vascular y el desarrollo de la aterosclerosis.

La hiperfiltración e hipertrofia glomerular causan el daño renal asociado a la obesidad. La hiperfiltración compensatoria, que preserva el filtrado glomerular, se acompaña de expansión del volumen glomerular, incremento en los componentes de la matriz glomerular, células endoteliales y mesangiales. Tras la inflamación ocurre la neovascularización, mecanismo compensatorio para mantener la perfusión de los tejidos lesionados o isquémicos.

Referencias bibliográficas

1. Ludwig RG, Rocha AL, Mori MA. Circulating molecules that control brown/beige adipocyte differentiation and thermogenic capacity. *Cell Biol Int.* 2018;42(6):701-10.
2. Esteve Ràfols M. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(2):100-12.
3. Komaroff M. For Researchers on Obesity: Historical Review of Extra Body Weight Definitions. *J Obes.* 2016;2016:2460285 doi: 10.1155/2016/2460285.
4. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe Final de Resultados. [25 Oct 2018] Disponible en: http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/12/ensanut_mc_2016-310oct.pdf
5. Engin A. the Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:221-45.

6. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):129-37.
7. Martínez J, Torres PC, Juárez MA. Los ácidos grasos y la lipotoxicidad: implicaciones metabólicas. *Rev Fac Med (Méx).* 2013 ene-feb;56(1):5-18.
8. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015;13 suppl 116(6):991-1006.
9. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;18;7:75-88.
10. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93(1):359-404.
11. Baker NA, Muir LA, Washabaugh AR, Neeley CK, Chen SY, Flesher CG, *et al.* Diabetes-Specific Regulation of Adipocyte Metabolism by the Adipose Tissue Extracellular Matrix. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;1 suppl 102:(3)1032-43.
12. Nizar JM, Bhalla V. Molecular Mechanisms of Sodium-Sensitive Hypertension in the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(8):60.
13. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Hosoya T. Obesity-related glomerulopathy and the nephron complement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28 Suppl 4:iv108-13.
14. Pinheiro TA, Barcala-Jorge AS, Andrade JMO, Pinheiro TA, Ferreira ECN, Crespo TS. Obesity and malnutrition similarly alter the renin-angiotensin system and inflammation in mice and human adipose. *J Nutr Biochem.* 2017;48:74-82.
15. Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *J Nutr Biochem.* 2013; 24(12):2003-15.
16. Maeda A, Tamura K, Wakui H, Ohsawa M, Azushima K, Uneda K, *et al.* Effects of Ang II receptor blocker irbesartan on adipose tissue function in mice with metabolic disorders. *Int J Med Sci* 2014; 27;11(6):646-51.
17. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am.* 2017 Jan;101(1):129-37.
18. Schütten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology.* 2017;32(3):197-209.

19. Ramalingam L, Menikdiwela K, LeMieux M, Dufour JM, Kaur G, Kalupahana N, *et al.* The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2017;1863(5):1106-14.
20. Dikalov SI, Ungvari Z. Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;15;305(10):H1417-27.
21. Seravalle G, Grassi G. Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016;23(3):175-9.
22. Demarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:364-76.
23. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:345-79.
24. Declèves AE, Sharma K. Obesity and kidney disease: differential effects of obesity on adipose tissue and kidney inflammation and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(1):28-36.
25. Morrison MC, Kleemann R. Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Obesity, Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, and Associated Hepatic Co-Morbidities: A Comprehensive Review of Human and Rodent Studies. *Front Immunol.* 2015;15;6:308.
26. Chade AR, Stewart N. Angiogenic cytokines in renovascular disease: do they have potential for therapeutic use?. *J Am Soc Hypertens.* 2013;7(2):180-90.
27. Szade A, Grochot-Przeczek A, Florczyk U, Jozkowicz A, Dulak J. Cellular and molecular mechanisms of inflammation-induced angiogenesis. *IUBMB Life.* 2015;67(3):145-59.
28. Kang YS. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism. *Electrolyte Blood Press.* 2013;11(2):46-52.
29. Chade AR, Hall JE. Role of the Renal Microcirculation in Progression of Chronic Kidney Injury in Obesity. *Am J Nephrol.* 2016;44(5):354-67.
30. Badimon L, Suades R, Arderiu G, Peña E, Chiva-Blanch G, Padró T. Microvesicles in Atherosclerosis and Angiogenesis: From Bench to Bedside and Reverse. *Front Cardiovasc Med.* 2017;18;4:77.
31. Engin A. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:221-45.
32. Lin CH, Chen J, Zhang Z, Johnson GV, Cooper AJ, Feola J, *et al.* Endostatin and transglutaminase 2 are involved in fibrosis of the aging kidney. *Kidney Int.* 2016;89(6):1281-92.

33. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(12):786-801.
34. Caimi G, Hopps E, Noto D, Canino B, Montana M, Lucido, *et al.* Protein oxidation in a group of subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2013;7(1):38-41.
35. Sikorska D, Grzymislawska M, Roszak M, Gulbicka P, Korybalska K, Witowski J. Simple obesity and renal function. *J Physiol Pharmacol.* 2017;68(2):175-80.
36. Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, Yokoo T. The Renal Pathology of Obesity. *Kidney Int Rep.* 2017;23;2(2):251-60.
37. Lee WS. Body fatness charts based on BMI and waist circumference. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(1):245-9.
38. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2017; 26;9(1):e1-e3.
39. Okabayashi Y, Tsuboi N, Sasaki T, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, *et al.* Glomerulopathy Associated With Moderate Obesity. *Kidney Int Rep.* 2016;12;1(4):250-5.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés

Contribución de los autores

Elizabeth Alejandrina Guzmán Hernández. Participó en la concepción, escritura del manuscrito y búsqueda de bibliografía.

Beatriz Vázquez Cruz. Tuvo a su cargo la revisión final del documento.

David Segura Cobos. Realizó la elaboración y revisión crítica del manuscrito.