



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fisiopatología de la hipertensión arterial secundaria a obesidad



Guihovany Alberto García Casilimas^a, Daniel Augusto Martín^b,
María Alejandra Martínez^b, Claudia Rocío Merchán^{b,*}, Carol Anne Mayorga^b
y Andrés Felipe Barragán^b

^a Departamento de Cirugía General, Clínica Universidad de la Sabana, Chía, Colombia

^b Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

Recibido el 28 de junio de 2016; aceptado el 1 de febrero de 2017

PALABRAS CLAVE

Obesidad;
Síndrome metabólico;
Hipertensión arterial;
Resistencia a la
insulina;
Grasa visceral;
Colombia

KEYWORDS

Obesity;
Metabolic syndrome;
Hypertension;
Insulin resistance;
Visceral fat,
Colombia

Resumen La obesidad es un problema de gran morbimortalidad a nivel mundial. Hoy en día, ha sido constituido como un factor de riesgo cardiovascular, que predispone frecuentemente al desarrollo de múltiples dolencias que deterioran la calidad de vida, tales como hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes, que se relacionan con algunos de los criterios que se deben tener en cuenta en el diagnóstico del síndrome metabólico. Durante esta revisión, se busca explicar la relación entre la obesidad, el síndrome metabólico y el desarrollo de hipertensión arterial a partir de conceptos neurohumorales, bioquímicos y mecánicos.

© 2017 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pathophysiology of hypertension secondary to obesity

Abstract The obesity is a problem with a high morbidity and mortality all over the world. It has now been designated as a cardiovascular risk factor. It often predisposes the development of many diseases that reduce quality of life, such as hypertension, dyslipidaemia, and diabetes. These diseases are associated with some of the criteria that should be considered in the diagnosis of metabolic syndrome. During this review, explanations will be presented on the relationship between obesity, metabolic syndrome, and the development of hypertension from neurohumoral, biochemical and mechanical concepts.

© 2017 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Carrera 8D #106-70 apartamento 301. Bogotá, Colombia. Teléfono: 3202622333, 4749197.

Correo electrónico: Claudiamemo@unisabana.edu.co (C.R. Merchán).

Introducción

La obesidad es un problema de gran morbimortalidad a nivel mundial, dada su repercusión sobre diversos órganos y sistemas. Esta enfermedad está condicionada por estilos de vida poco saludables, como el incremento de dietas hipercalóricas y la reducción de la actividad física. Es por esta razón por lo que se constituye como objetivo el estudio de su diagnóstico y tratamiento en el área de salud pública, ya que ha incrementado su prevalencia en los últimos años. Al constituirse como un detonante de morbimortalidad, se ha establecido su relación como un factor de riesgo cardiovascular que predispone frecuentemente al desarrollo de múltiples dolencias que deterioran la calidad de vida, tales como hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus, relacionadas con algunos de los criterios que se deben tener en cuenta en el diagnóstico del síndrome metabólico.

En las últimas décadas los estudios han establecido cierta relación entre la obesidad y la hipertensión, pues la ganancia de peso genera un riesgo mayor de desarrollar hipertensión. Se ha estimado que el 60-70% de la hipertensión en adultos es debida a la adiposidad. Sin embargo, esta relación es compleja, ya que el tejido adiposo de manera innata es metabólicamente activo y participa de manera muy importante en la fisiopatología de la hipertensión. Adicionalmente, se ha logrado demostrar que la adiposidad que rodea los riñones es la clave en la hipertensión relacionada con la obesidad. Los mecanismos que intervienen en el desarrollo de hipertensión en pacientes obesos incluyen la resistencia a la insulina, la retención de sodio, el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y una alteración en la función vascular que favorece el desarrollo y mantenimiento de esta dolencia que día a día afecta a un mayor porcentaje de la población a nivel mundial.

Epidemiología

La prevalencia de la obesidad está aumentando rápidamente en los países en desarrollo, así como en los países industrializados¹, con grandes consecuencias para la salud mundial y la economía. Los estudios transversales y longitudinales documentan una asociación de la presión arterial con el peso corporal, y encuentran que la presión arterial aumenta con el tiempo debido a la ganancia de peso. El Nurse's Health Study, que involucró a 80.000 mujeres, reveló que una ganancia de peso de 5 kg después de los 18 años se asoció con un riesgo relativo del 60% de desarrollar hipertensión², en comparación con aquellas mujeres que aumentaron 2 kg o menos. Así mismo, las personas que ganaron 10 kg o más aumentaron su riesgo 2,2 veces³. Se documentó que los individuos obesos tienen 3.5 veces mayor probabilidad de tener hipertensión que la población general⁴. Además, del 60% de los adultos hipertensos, más del 20% tienen sobrepeso y se ha estimado que el 60-70% de la hipertensión en adultos puede ser directamente atribuible a la adiposidad. Adicionalmente, otros estudios documentan que la ganancia de peso está asociada con el aumento de la presión arterial y de la incidencia de la hipertensión. Por ejemplo, en The Framingham Study, un aumento de peso del 5% se asoció con un aumento del 20-30% en la incidencia de la

hipertensión. Por otra parte, The Harvard Male Alumni Study encontró que un aumento de peso de 25 libras se asoció con un aumento del 60% de la incidencia de hipertensión⁵.

Cambios estructurales y funcionales en el riñón

Grandes reportes epidemiológicos apoyan la relación entre la obesidad e hipertensión. Se ha observado que hay una relación directamente proporcional entre el aumento del índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial. Cabe destacar que estos reportes revelan que no todos los obesos tienen hipertensión arterial, sin embargo, el aumento en el IMC aumenta el riesgo de padecer esta enfermedad⁶.

Los mecanismos por los cuales la obesidad genera hipertensión son, inicialmente, el aumento en la absorción de sodio en el asa de Henle y el aumento de la presión arterial con el fin de excretar sodio (natriuresis por presión). Tanto la hiperinsulinemia, el aumento de la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, la compresión de la grasa perirrenal y la invasión de esta última en la médula renal, como los aumentos de la actividad simpática, son considerados los causantes de provocar la natriuresis por presión y el aumento en la absorción tubular de sodio⁷. De forma compensatoria hay un aumento en la filtración glomerular, que termina siendo insuficiente en comparación con la aumentada reabsorción tubular. Incluyendo la hiperfiltración y la hipertensión, todos los anteriores mecanismos resultan siendo nefrotóxicos y causantes de glomeruloesclerosis, proteinuria y oligoalbuminuria, de tal forma que las perpetuaciones de estos factores provocan un daño continuo renal.

Por otro lado, se ha descrito la glomerulopatía inducida por obesidad, que es un término usado para referirse a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria que produce la obesidad. Dentro de esta glomerulopatía, un estudio mostró que los riñones de estos pacientes presentaban: hipertrofia de los podocitos, engrosamiento de la membrana basal, incremento de la matriz mesangial y proliferación de las células del mesangio. Sin embargo, el cambio que permite diferenciar y caracterizar de forma adecuada la glomerulopatía inducida por obesidad es la alteración de los podocitos⁸. A pesar de todos estos cambios, varios estudios han mostrado que este tipo de nefropatía no se manifiesta con proteinuria, ya que solo el 4% tienen macroalbuminuria y el 41%, oligoalbuminuria⁹. Del mismo modo, se ha observado que los animales obesos presentan un aumento del peso renal, correspondiente a un incremento en la proliferación endotelial y la deposición de lípidos y hialuronato en la matriz y la médula interna renal, lo que ocasiona la alteración de las fuerzas mecánicas intrarrenales. Un claro ejemplo de esta afirmación es el aumento de la presión hidrostática intersticial, que ocasiona prolapso del parénquima y obstrucción del flujo urinario, lo que genera un flujo intrarrenal lento y aumento en la reabsorción de sodio.

Otro cambio que es importante destacar es el papel que juega la grasa perirrenal. En un estudio se tomaron muestras de tejido renal proveniente de 180 autopsias y se evidenció que el 100% de los riñones de los pacientes con IMC > 40 presentaban cambios en la médula renal¹⁰. Se cree que la relación entre la grasa perirrenal y el aumento de la presión

arterial se debe a una compresión de la matriz intersticial de la médula renal, que conlleva un aumento en la presión del tejido renal y, por lo tanto, una disminución del flujo en el asa de Henle y del aporte sanguíneo a la médula, lo que provoca un aumento en la reabsorción de sodio y, finalmente, un aumento en la presión arterial.

Relación apnea del sueño, obesidad e hipertensión arterial

La apnea obstructiva del sueño se define clínicamente como la presencia de ronquidos fuertes, despertares nocturnos, interrupciones de la respiración presenciadas, despertares debido a jadeo o asfixia en presencia de, al menos, 5 episodios obstructivos de la respiración (apnea, hipopnea) en menos de una hora¹¹. Desde la última década, el estudio de este síndrome ha venido en aumento y, consiguientemente, la investigación de sus complicaciones, entre estas, la hipertensión arterial¹². Es así como se sabe que el síndrome de apnea obstructiva del sueño es la principal causa de hipertensión arterial secundaria y, de igual manera, que es una causa tratable y en algunos casos curable. Dentro de la fisiopatología, se describe un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático, hipoxia intermitente, hipercapnia y aumento en la presión negativa en la cavidad torácica, lo que produce una serie de alteraciones en la fisiología cardiovascular y pulmonar que explican un número importante de complicaciones a las cuales están predispuestas aquellas personas que presentan esta enfermedad, por lo que se considera importante su identificación y tratamiento oportunos.

Dentro de los mecanismos relacionados con la aparición de hipertensión en estos pacientes se encuentra la hipoxia intermitente, producida por el colapso de la vía aérea superior, que conlleva la liberación de endotelina, un potente vasoconstrictor que es liberado principalmente en períodos en los que la concentración de oxígeno desciende. Adicionalmente, la disminución parcial de la saturación de la oxihemoglobina produce la activación desproporcionada del sistema nervioso simpático, lo que genera una alteración del tono vascular y, por lo tanto, un aumento en sus resistencias. Finalmente, se ha demostrado que las personas con obesidad y apnea obstructiva del sueño presentan alteraciones en la liberación de óxido nítrico del endotelio. Un estudio realizado por Kato et al. demuestra la anterior afirmación a través de la administración de acetilcolina a varios sujetos, en los cuales se encontró que aquellos con apnea obstructiva del sueño tenían un compromiso en el mecanismo de relajación del músculo vascular¹². Estas bases fisiopatológicas explican en parte la relación que existe con la hipertensión arterial nocturna, en la cual se presentan cifras tensionales superiores a 120/70, o la falta de disminución de la tensión arterial de al menos el 10% de la tensión arterial basal.

Rol del sistema nervioso simpático, mediadores hormonales, bioquímicos y neuroquímicos

Sistema nervioso simpático

Muchos mecanismos y mediadores bioquímicos han sido postulados en la producción de la hiperactividad adrenérgica en

la obesidad¹¹. Se ha establecido que los niveles elevados de insulina se relacionan con la activación de nervios renales aferentes, que a su vez estimulan la activación de los mecanorreceptores renales y aumentan la presión intrarrenal.

En la actualidad existen múltiples razones para creer que la activación del sistema nervioso simpático puede contribuir de manera significativa en el síndrome obesidad-hipertensión¹³. Sujetos obesos tienen elevada la actividad del sistema nervioso simpático; en la dieta que conduce a la obesidad se ha encontrado un incremento de los niveles de norepinefrina que amplifica la respuesta simpática e incrementa, a su vez, los niveles de catecolaminas en los tejidos periféricos. Por otro lado, la pérdida de peso reduce de forma significativa la actividad simpática¹³.

Adicionalmente, los medicamentos que suprimen o disminuyen la actividad simpática a nivel central causan una gran reducción en la presión arterial en personas obesas comparadas con aquellas que tienen un IMC normal¹⁴. Para apoyar dicha hipótesis, la denervación de los riñones tiene un efecto negativo en la retención de sodio y, por lo tanto, en la hipertensión inducida por la obesidad.

Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia

La hiperinsulinemia ha sido considerada como el factor clave en la hipertensión inducida por la obesidad. Hoy sabemos que las personas obesas tienen niveles de insulina elevados, los cuales son requeridos para mantener el metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa¹⁵. La resistencia a la insulina no se presenta en todos los tejidos: existen algunos tejidos que tienen mayor sensibilidad a dicha resistencia. Estudios recientes señalan que la insulina juega un papel fundamental en la retención de sodio y en la actividad simpática, lo que conduce a la hipertensión¹⁶.

No obstante, existen estudios que indican que la insulina juega un papel fundamental en la regulación de la presión arterial. Aunque es controversial la afirmación anterior, fisiopatológicamente la insulina produce vasodilatación, en especial, cuando existen estados de hiperinsulinemia^{17,18}. En sujetos sanos, las infusiones de insulina estimulan la endotelina 1 y la actividad del óxido nítrico. En medicamentos como las tiazolidinedionas, que pertenecen a los sensibilizadores de insulina, se han observado propiedades antihipertensivas en ratones y humanos. Adicionalmente, la troglitazona reduce tanto la presión sistólica como la diastólica¹⁶.

Ácidos grasos libres

Han sido relacionados con la elevación de la presión por el incremento en la actividad simpática y la conducción de respuesta vascular¹⁹. Sujetos con obesidad visceral entregan una carga importante de ácidos grasos libres a nivel hepático, lo que activa las vías de señalización aferente a dicho nivel, que contribuye a generar resistencia a la insulina²⁰. Adicionalmente altos niveles de ácidos grasos libres inducen un incremento en la reactividad vascular a los agonistas alfaadrenérgicos. En humanos, la infusión de heparina causa un leve incremento en la presión arterial²¹.

Leptina

Es un péptido constituido por 167 aminoácidos, el cual es secretado por los adipocitos. Los niveles de leptina están correlacionados con la cantidad de tejido adiposo. La acción de la leptina a nivel central, específicamente en el hipotálamo, regula el balance de energía, reduciendo el apetito e incrementando la energía a partir de la estimulación simpática²². Mutaciones en el gen de la leptina, en humanos, contribuyen al desarrollo de extrema obesidad.

Rol de neuropéptidos, receptores 4 de melanocortina y otros neuroquímicos

La activación de los receptores de leptina en el núcleo arcuato inicia una cascada de eventos, que incluye la inhibición de las neuronas que contienen el neuropéptido orexígeno Y, así como la estimulación de neuronas que contienen proopiomelanocortina (POMC), el precursor de la hormona de estimulación de los melanocitos, y el péptido anorexígeno. NPY es un potente y efectivo agente orexígeno que produce obesidad si se administra en infusión. Adicionalmente, la administración de NPY en el núcleo vagal del tracto solitario o en la médula ventrolateral caudal causa una reducción en la presión arterial²³.

La vía de POMC puede interactuar con la leptina en la interacción de la actividad simpática y regular el balance de energía. MC4-R juega un papel importante en los mecanismos de alimentación, mientras que la administración de agonistas de MC4-R a nivel central disminuye la alimentación; la disminución de MC4-R induce obesidad en ratas²⁴.

Los mecanismos de control de los factores orexígenos hacen oposición a la acción de la leptina, por lo tanto, los niveles están reducidos en situaciones en las que la leptina está incrementada, como en el caso de la obesidad, lo que probablemente no esté mediado por los efectos hipertensivos de la leptina. Sin embargo, la importancia de los orexígenos y otras vías de neuropéptidos en el hipotálamo es la modulación de los efectos crónicos de la leptina en la actividad simpática, la termogénesis y la presión arterial²⁵.

Eje renina angiotensina aldosterona y obesidad

A pesar de la retención de sodio y la expansión de volumen que se produce en la obesidad, se ha visto que el eje renina-angiotensina-aldosterona se encuentra activado²⁶. Adicionalmente, se ha demostrado que existe una relación directamente proporcional entre los niveles plasmáticos de este angiotensinógeno, la actividad de la renina y la enzima convertidora de angiotensina con el aumento en el IMC en humanos²⁷.

La fisiopatología de la relación entre la obesidad y la actividad anormal del eje renina-angiotensina-aldosterona se puede entender basándose en la relación proporcional entre el aumento de los niveles de leptina (reflejo de la masa de tejido adiposo) y el angiotensinógeno plasmático. Este fenómeno se puede explicar apoyándose en varios estudios que afirman que los adipocitos son una fuente local de angiotensinógeno y angiotensina II²⁶. Del mismo modo, se

ha evidenciado que la expresión del ARNm de angiotensinógeno es mayor en el tejido adiposo abdominal que en el subcutáneo²⁷ y que los adipocitos expresan receptores de angiotensina II, lo cual apoya la teoría de la producción local de angiotensina, que, además de sus funciones sistémicas ya conocidas, actúa como un factor de crecimiento en los adipocitos.

Tradicionalmente se ha creído que la expresión del ARNm de angiotensinógeno (AGT-ARNm) es mayor en el hígado que en órganos como el cerebro, grandes arterias, pulmones, riñones y tejido adiposo. Sin embargo, se ha demostrado que la expresión de AGT-ARNm es mayor en los adipocitos que en el hígado y que la expresión de AGT-ARNm reducida durante el ayuno y aumentada durante la «realimentación» es controlada por el tejido adiposo en vez de por el hígado. De esta forma se evidencia la importancia de la regulación del angiotensinógeno y, por lo tanto, del eje renina-angiotensina-aldosterona por parte del tejido adiposo. Un ejemplo de esto es la relación que existe entre la presión arterial y la ingesta, ya que se ha visto como la presión arterial aumenta con la «realimentación» y disminuye durante el ayuno²⁸.

Por último, la angiotensina II se ha visto que actúa como regulador de la norepinefrina. En un estudio, las arterias revestidas con un anillo de tejido adiposo tenían una respuesta aumentada a la contracción después de recibir un estímulo eléctrico, en comparación con las arterias que no tenían el revestimiento de tejido adiposo²⁹. Además, al bloquear los receptores de angiotensina, se evidenció una disminución en la respuesta contráctil de las arterias con anillo adiposo²⁶. Todo esto indica que la angiotensina II controla la receptación y liberación de norepinefrina y, por lo tanto, se puede concluir que el tejido adiposo perivascular actúa como un importante regulador neurohumoral.

Rol del sistema del péptido natriurético

Este sistema está constituido por el péptido auricular natriurético (ANP), el péptido cerebral natriurético (BNP) y el péptido natriurético de tipo C (CNP); cada uno es codificado por un gen diferente. Estos son sintetizados principalmente en el corazón, riñón y cerebro y actúan en receptores específicos denominados NPR-A, NPR-B, y NPR-C³⁰. Los péptidos natriuréticos tienen efectos sobre el volumen plasmático, el control renal de sodio y, por ende, tienen influencia sobre las cifras de tensión arterial, al causar una disminución en el tono simpático en la vasculatura periférica. Así mismo, amortiguan la función de los barorreceptores y disminuyen el umbral de activación de estímulos vagales eferentes. De este modo, suprimen la taquicardia refleja y la vasoconstricción resultante de la disminución del volumen plasmático. Se ha demostrado que los ratones transgénicos que sobreexpresan el gen ANP tienen cifras tensionales más bajas, mientras que aquellos que poseen genes inactivados de ANP son más propensos a desarrollar hipertensión sensible al consumo de sal³¹. De tal forma, se concluye que los péptidos natriuréticos tienen un papel protector en el desarrollo de hipertensión arterial, debido a sus efectos natriuréticos y vasodilatadores, así como a su efecto inhibitorio en el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En cuanto a la relación de este sistema con el desarrollo de la obesidad, se ha observado que el receptor NPRr-C se sobreexpresa en el tejido adiposo en los pacientes con mayor IMC, afecta de manera negativa la actividad y la acción sistémica de los péptidos natriuréticos y, consecuentemente, lleva a la retención de sodio y posterior desarrollo de hipertensión. Se ha visto que los niveles plasmáticos de ANP son más bajos en los pacientes que presentan hipertensión y obesidad versus sujetos normotensos obesos³². Así mismo, los pacientes que cursan con hipertensión y obesidad presentan una mayor respuesta a la administración exógena de ANP, medida por la disminución de las cifras tensionales, natriuresis y por el aumento de la excreción de guanilato monofosfato cíclico en la orina³³. Estos efectos son pronunciados en aquellos pacientes con una dieta hipocalórica en un período de tiempo establecido.

Se encontró, además, que la respuesta al ANP a una carga significativa de sal fue suprimida en pacientes obesos, comparada con un aumento importante del ANP en pacientes con mayor masa magra. Concomitantemente, la actividad de la renina plasmática (ARP) y la aldosterona se suprimieron con la carga de sal en los pacientes obesos. Ratas obesas que fueron sometidas a una pérdida de peso del 40% por restricción calórica demostraron un aumento significativo en los niveles circulantes de ANP, así como una fuerte disminución en la ARP³⁴. Un estudio reportó una asociación entre una variante del promotor en la posición 55 en el gen NPr-C y una elevación de la presión sanguínea, y niveles plasmáticos más bajos de ANP en sujetos hipertensos obesos³⁵. En un estudio más reciente se demostró que la población adulta masculina, homocigota para el A55, variable del alelo del gen NPr-C se asoció con un menor IMC y adiposidad abdominal, así mismo, con una tasa significativamente menor de sobrepeso y obesidad durante un período de seguimiento de 20 años, lo cual es relevante para la prevención de condiciones mórbidas asociadas con la obesidad³⁶.

Cambios en el sistema cardiovascular

Adaptaciones vasculares

Una alteración iónica a nivel celular y molecular parece tener un rol importante en la regulación del tono del músculo liso vascular. Aparentemente, este mecanismo no se regula de manera adecuada en pacientes obesos, lo que resulta en una disminución anormal de la respuesta vascular³⁷. La insulina trabaja como una molécula vasodilatadora por inhibición de los canales voltaje dependientes del Ca₂. A su vez, la insulina estimula el transporte de glucosa y favorece la fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato, la cual activa la transcripción celular y la bomba Ca₂-ATPasa, incrementando la salida de calcio intracelular y, por consiguiente, generando una disminución de la resistencia vascular³⁸. Además, en un estudio se descubrió que el incremento de la grasa visceral disminuía la cantidad de magnesio intracelular y que la edad avanzada estaba cercanamente asociada a una reducción en la distensibilidad de las paredes vasculares de la aorta. En este estudio, se utilizaron imágenes por resonancia magnética para evaluar la aorta de sujetos con y sin hipertensión arterial. Jacobs y Sowers estudiaron el efecto de la pérdida de peso y su

relación con la reducción de la resistencia vascular periférica, teniendo en cuenta la medida de la resistencia vascular en el brazo y la presión arterial media en personas obesas. La pérdida de peso resultó en una disminución significativa en la resistencia vascular periférica y la presión arterial media³⁹.

Adaptaciones cardíacas

La obesidad es la mayor causa de diabetes de tipo 1, hipertensión e hiperlipidemia. Estas alteraciones, individual y sinérgicamente, incrementan el riesgo cardiovascular, como se muestra en el Prospective Cardiovascular Munster (PRO-CAM) study³⁷.

La hipertensión de larga data en sujetos delgados tiende a producir una hipertrofia ventricular concéntrica izquierda, mientras que, en pacientes con obesidad, el patrón predominante es una hipertrofia ventricular excéntrica. Con la hipertrofia concéntrica, la dilatación cardíaca es tardía y, por ende, también lo es un evento terminal⁴⁰. Se ha demostrado que la falla cardíaca es más común en pacientes obesos, incluso cuando se corrige la presencia de hipertensión. La presencia de obesidad e hipertensión desarrolla un patrón mixto de hipertrofia cardíaca, causada por una elevación de la precarga y la poscarga⁴¹. La obesidad resulta en un incremento de la precarga debido a una expansión del volumen intravascular, mientras que el aumento en la poscarga se puede deber a la presencia de hipertensión y a la activación del sistema nervioso simpático. Después de un ajuste para establecer los factores de riesgo, el riesgo de falla cardíaca aumentó en un 5% en hombres y un 7% en mujeres por elevación de cada unidad en el IMC⁴². Comparado con sujetos que tenían un IMC por debajo del rango de obesidad, los pacientes obesos tienen entonces el doble de riesgo de desarrollar una falla cardíaca, después de ajustar los factores de riesgo para comorbilidad. Datos de autopsias realizadas en la Clínica Mayo revelaron que la masa cardíaca promedio es de 467 g en sujetos hipertensos obesos, en comparación con 367 g en individuos obesos sin enfermedad cardíaca y de 272 g en sujetos hipertensos no obesos⁴³.

La hipertrofia ventricular izquierda es entonces, por sí misma, un importante factor de riesgo de muerte súbita y de muerte por descompensación cardíaca progresiva, y puede explicar, en parte, el aumento de la incidencia de la morbimortalidad cardiovascular en los obesos. Por otra parte, en individuos obesos, se ha demostrado la presencia de infiltración de células mononucleares en el nodo sinusal y alrededor de él, además de depósito de grasa a lo largo del sistema de conducción⁴⁴. Todos estos cambios favorecen que el miocardio en los pacientes que cursan con obesidad e hipertensión sea el sustrato ideal para el desarrollo de arritmias cardíacas y muerte súbita cardíaca⁴⁵.

Cambios proinflamatorios y protrombóticos

La obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de hipertensión, sin embargo, como la obesidad se correlaciona con una elevación de los marcadores inflamatorios, no queda claro si la inflamación es un mecanismo fisiopatológico separado y distinto que lleva a la hipertensión o una vía final común de varios factores de riesgo⁴⁶.

Adicionalmente, el tejido adiposo es reconocido como una fuente en citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, proteína C reactiva (PCR) y el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1). Se ha señalado que la obesidad es una condición inflamatoria de bajo grado, cada vez más importante en la aparición y progresión de la hipertensión⁴⁷. Es posible que la relación entre la obesidad y la enfermedad vascular dependa en parte del aumento en la producción y liberación de estos mediadores inflamatorios del tejido adiposo. Sin embargo, no se ha establecido claramente, ya que algunos estudios reportan que la hipertensión relacionada con la obesidad puede ser generada por múltiples mecanismos.

Por otra parte, las personas con obesidad tienen mayores niveles y actividad del factor VII antígeno, fibrinógeno, plasminógeno, PAI-1, los cuales se cree que aumentan el riesgo de dolencias cardiovasculares⁴⁶. Además, el aumento del flujo de ácidos grasos libres en la obesidad puede promover la trombosis mediante el aumento de la PCR, PAI-1, o la agregación plaquetaria⁴⁸. Otros mecanismos relacionados con la activación plaquetaria en los obesos es un patrón visceral o androide de la obesidad, el cual se asocia con la peroxidación de lípidos y la activación persistente de plaquetas: ambos aparecen parcialmente reversibles con la pérdida de peso. Así mismo, se ha propuesto una asociación entre un ligando circulante soluble CD40 (CD40L) y la activación de las plaquetas. CD40L es una proteína transmembrana trimérica de la familia del factor de necrosis tumoral que es inactivo en las plaquetas en reposo, pero se activa rápidamente y se expresa en su superficie cuando se estimula la plaqueta. Por lo tanto, el aumento de los niveles circulantes de CD40L representa un índice de activación de las plaquetas. Desideri y Ferri abordaron la relación entre la obesidad central y los niveles circulantes de CD40L y 8-iso-PGF2 alfa (un marcador de la peroxidación lipídica) y se encontró que los niveles eran significativamente mayores en sujetos obesos que en no obesos⁴⁹.

Manejo

En el paciente hipertenso obeso, la pérdida de peso y la actividad física son importantes para el control de la presión arterial. La pérdida de peso reduce los niveles circulantes de leptina e insulina, invierte parcialmente la resistencia a estas hormonas, disminuye la activación simpática, disminuye la actividad de la renina plasmática y los niveles de aldosterona, y controla la presión arterial.

Tal como lo afirma la evidencia, se estima que la reducción en el peso de 6,8 kg o más puede reducir el riesgo de desarrollar hipertensión de un 21 a un 29%. Sorprendentemente, el porcentaje de reducción llega hasta un 37% en pacientes adultos medios⁵⁰. La razón de dicha reducción del riesgo aún se encuentra en estudio; sin embargo, se estima que la reducción del peso se encuentra involucrada en la disminución en la resistencia a la insulina y en el descenso de la actividad simpática, parte fundamental en la fisiopatología involucrada en el desarrollo de hipertensión.

Asimismo, estudios similares han informado de que las reducciones de peso de tan solo 4 a 5 kg resultan en la normalización de la presión arterial. Durante los períodos de

pérdida de peso, la disminución de la presión arterial es más evidente dentro de las primeras 2-3 semanas y, por lo tanto, el mayor cambio proporcional de la presión arterial se produce durante las fases más tempranas de la reducción de peso⁵¹.

De igual manera, la disminución en el peso corporal no solo permite la reducción del desarrollo de hipertensión, sino que permite tener impacto en los desenlaces asociados tales como accidente cerebrovascular en un 4-6% y en enfermedad coronaria de 4-6%, con un descenso de 2 a 3 mmHg en la presión arterial sistólica⁵².

La actividad física es esencial para el control de peso a largo plazo. Un aumento de la actividad física se asocia con mejora de la salud cardiovascular y, tal vez, con una reducción en la resistencia a la insulina⁵³. Algunos estudios proponen que la actividad física, como caminar durante 60 min por día, genera un aumento de beneficios y es más probable que ayude a mantener la pérdida de peso.

Por otra parte, la restricción calórica parece el componente más importante en el manejo de la obesidad. Una reducción calórica diaria de 500-1.000 calorías produce una pérdida de peso de 0,45 hasta 0,90 kg/semana. Se han promovido muchos tipos de dietas entre las cuales se encuentran una dieta alta en proteínas, baja en hidratos de carbono y baja en grasa⁵⁴. En cuanto a la terapia conductual, es un componente muy importante de cualquier programa de pérdida de peso, ya que ayuda a los pacientes a desarrollar las habilidades que necesitan para identificar y modificar las conductas de alimentación y actividad⁵⁵. Algunos componentes importantes de la terapia conductual son el autocontrol del peso, medición de la ingesta, mantenimiento de un registro de alimentos y de la actividad física. Otras estrategias son la identificación de los estímulos que desencadenan la ingesta irregular de alimentos o los atracones de comida.

Sin embargo, si el paciente hipertenso obeso no logra un control adecuado con las medidas mencionadas anteriormente se puede recurrir a un tratamiento farmacológico de la hipertensión. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los calcioantagonistas y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA II) pueden ser los agentes de primera línea por varias razones. En primer lugar, son neutros metabólicamente, excepto por el riesgo de hiperpotasemia, que se puede manejar con eficacia con un seguimiento cuidadoso. En segundo lugar, hay evidencia del Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) y Captopril Prevention Project (CAPPP)⁷ de que los IECA pueden prevenir o retardar el desarrollo de diabetes de tipo 2. En tercer lugar, esta clase de agentes puede ser la más eficaz en la prevención de la aparición y progresión de la proteinuria. Finalmente, esta clase de agentes puede ser la más eficaz para prevenir y gestionar la hipertrofia cardíaca excéntrica y, por lo tanto, la progresión de la insuficiencia cardíaca. Por ello, puede ser razonable recomendar IECA y ARA II como tratamiento de primera línea para la hipertensión relacionada con la obesidad.

Adicionalmente, los IECA y los calcioantagonistas logran una reducción de la presión arterial a través de la disminución de la resistencia vascular sin una expansión del volumen extravascular, y esto está asociado con la reducción de la masa ventricular izquierda y una función renal

y cardíaca conservadas, y sin exacerbación de preexistentes perturbaciones metabólicas. Por lo tanto, estas 2 clases de antihipertensivos pueden proporcionar un medio racional y fisiológico para revertir las alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad hipertensiva en aquellos pacientes obesos en los que el control del peso no es posible, dado que en dichos pacientes se encuentra elevada la resistencia vascular sistémica, lo que da como resultado una sobrecarga en el ventrículo izquierdo⁵⁶.

Por otra parte, los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, son medicamentos cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir el cotransportador de sodio y cloro en el túbulo renal distal, disminuyendo así la reabsorción de estos iones y aumentando su excreción. Adicionalmente, se ha demostrado que reducen la presión arterial porque disminuyen el volumen plasmático. Sin embargo, como todo medicamento, tienen efectos adversos conocidos, como la hipocalcemia, hiponatremia, hipercalcemia, hiperuricemia y, en algunos, pueden generar un aumento en los niveles de glucosa. Por esta razón, en pacientes con síndrome metabólico aumentan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus de tipo 2⁵⁷. De igual manera, entre los efectos adversos de los betabloqueadores, está que pueden producir aumento de la intolerancia a la glucosa, elevación de los triglicéridos y disminución de las lipoproteínas de alta densidad. Por lo tanto, ninguno de estos grupos de medicamentos mencionados previamente es de primera línea en el manejo de la hipertensión arterial en pacientes con síndrome metabólico⁵⁸.

En el estudio de *Trandolapril/Verapamilo and Insulin Resistance (STAR)* se realizó una comparación entre dosis combinadas de trandolapril/verapamilo versus losartán/hidroclorotiazida en pacientes con glucosa alterada en ayunas y síndrome metabólico, dado que se creía que en esta última combinación el ARA II neutralizaba los efectos adversos de los diuréticos tiazídicos en dichos pacientes. El total de pacientes incluidos en el estudio fue de 204, con una duración del tratamiento de 52 semanas; entre los criterios de inclusión se encontraba ser paciente mayor de 21 años con diagnóstico de síndrome metabólico y se excluyó a aquellos pacientes con diagnóstico de diabetes, con hipertensión arterial en manejo con más de 2 medicamentos antihipertensivos, uso de antiinflamatorios no esteroideos e insuficiencia renal. Para valorar los resultados del estudio, se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa al inicio del estudio, a las 12 semanas y al finalizar el tratamiento. En este estudio se demostró que la combinación de un IECA con un calcioantagonista no dihidropiridínico es superior a la combinación de un ARA II y un diurético tiazídico, dado que evita el empeoramiento de los niveles de la prueba de tolerancia oral a la glucosa y logra los objetivos de presión arterial deseados en aquellos pacientes con síndrome metabólico. En el grupo losartán/hidroclorotiazida se evidenciaron niveles alterados en la prueba de tolerancia oral a la glucosa al final del estudio, así como de los valores de glucemia en ayunas y HbA1c. Por consiguiente, los datos obtenidos en este estudio indican que el uso de un diurético tiazídico empeora el control glucémico. En conclusión, el uso de trandolapril/verapamilo en personas con intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico minimiza el riesgo de aparición de diabetes en un año, comparado con la combinación de losartán/hidroclorotiazida⁵⁹.

Como se mencionó anteriormente, los calcioantagonistas, que son metabólicamente neutros, y los IECA son considerados la primera elección para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con síndrome metabólico. Sin embargo, los efectos adversos metabólicos de los diuréticos tiazídicos podrían tener muy poca relevancia clínica, dado que tienen una importante reducción en la presión arterial en todos los pacientes, independientemente de si tienen síndrome metabólico. Por esta razón, se realizó un estudio, llamado *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*, en el que se compararon los resultados metabólicos, cardiovasculares y renales en individuos tratados con un antihipertensivo como un diurético (clortalidona), un calcioantagonista (amlodipino) o un IECA (lisinopril) en pacientes hipertensos con al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria. Se obtuvieron 33.357 participantes mayores de 55 años, con hipertensión en estadio 1 o 2 y síndrome metabólico definido como la presencia de hipertensión arterial y al menos 2 de los siguientes: IMC mayor o igual a 30 kg/m², glucosa en ayunas de 100-125 mg/dl, triglicéridos mayores o igual a 150 mg/dl o colesterol HDL menor a 40 mg/dl. Entre los resultados que se encontraron, para el grupo de pacientes con síndrome metabólico a los 4 años de seguimiento la incidencia de desarrollo de diabetes fue mayor para los que estaban recibiendo clortalidona, con un 17.1% comparado con el 12.6% para el grupo de lisinopril. Así mismo, para los pacientes que no tenían síndrome metabólico el porcentaje con nuevo diagnóstico de diabetes mellitus también fue mayor para el grupo que estaba recibiendo el diurético. Adicionalmente, no existieron diferencias significativas entre el grupo de lisinopril y amlodipino. Sin embargo, los diuréticos tiazídicos mostraron un bajo riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares y falla cardíaca en pacientes con síndrome metabólico, comparados con lisinopril. En conclusión, el tratamiento inicial con diuréticos tiazídicos para el manejo de la hipertensión ofrece resultados similares y en algunos casos superiores en pacientes mayores con síndrome metabólico que un calcioantagonista o un IECA⁶⁰.

Finalmente, los criterios de salud de institutos nacionales para la cirugía bariátrica incluyen un paciente bien informado y motivado con un IMC > 40, o un paciente con obesidad menos severa, es decir, con un IMC > 35, con alto riesgo, comorbilidades (por ejemplo, diabetes de tipo 2, problemas cardiopulmonares). Ensayos como el estudio de la obesidad sueco encontraron que la cirugía de reducción de peso en los obesos mórbidos con importantes comorbilidades puede dar lugar a la mejora de los parámetros metabólicos y de la presión arterial. La cirugía es una opción para los pacientes en los que todas las medidas conservadoras, incluyendo los agentes farmacéuticos, han fracasado y en aquellos que no pueden tolerar los medicamentos debido a sus efectos secundarios.

Conclusiones

Es evidente que la obesidad, de forma directa, contribuye al desarrollo de la hipertensión arterial. La mayoría de los sistemas se ven afectados directamente por los trastornos generados por la obesidad; sin embargo, el sistema nervioso

central, cardiovascular y renal juegan un papel sobresaliente dentro del conjunto de órganos afectados por esta dolencia. Del mismo modo, en los pacientes obesos por medio de la liberación de hormonas, péptidos, sustancias proinflamatorias, se crea un ambiente que, en conjunto con las alteraciones estructurales, favorece el desarrollo de la hipertensión.

Por esta razón es importante seguir profundizando en los mecanismos por los cuales la obesidad genera este conjunto de alteraciones funcionales y estructurales. Es indiscutible que el conocimiento de la fisiopatología abre las puertas a la investigación sobre posibles estrategias que, de forma importante, contribuyan a disminuir los casos de hipertensión arterial provocada por la obesidad.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Al Doctor Guihovany Alberto García por su apoyo y colaboración durante la elaboración de este documento.

A la revista ARCHIVOS DE CARDIOLOGÍA DE MÉXICO por su interés y apoyo en el proceso de publicación de este manuscrito.

Bibliografía

1. Mark AL, Correia M, Morgan DA, et al. Obesity-induced hypertension: New concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension*. 1999;3:537-41.
2. Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body weight. Weight change and the risk of hypertension in women. *Ann Intern Med*. 1998;128:81-8.
3. Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: The Tromsø Study. *Arch Intern Med*. 2000;160:2847-53.
4. Spadano J, Coakley EH, Field AE, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282:1523-9.
5. Paffenbarger RS Jr, Wing AL, Hyde RT, et al. Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. *Am J Epidemiol*. 1983;117:245-57.
6. Antic V, Dulloo A, Montani JP. Multiple mechanisms involved in obesity - induced hypertension. *Heart Lung Cir*. 2003;12:84-93.
7. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;892:91-107.
8. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, et al. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:772-9.
9. Hunley TE, Ma LJ, Kon V. Scope and mechanisms of obesity-related renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19:227-34.
10. Arnold MM, Brissie R, Soong JS, et al. Obesity associated renal medullary changes. *Lab Invest*. 1994;70:156.
11. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2009 Jun 15;5(3):263-76 [consultado 21 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960649>
12. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2011;58(5):811-817 [consultado 21 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968750>
13. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:1125-33.
14. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:1125-33.
15. Wofford MR, Anderson DC, Brown CA, et al. Antihypertensive effect of alpha and beta adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2001;14:694-8.
16. Bjorntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Intl J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:S80-5.
17. Rocchini AP, Key J, Bordie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med*. 1989;321:580-5.
18. Laasko M, Edelman SV, Brechtel G, et al. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese men. *J Clin Invest*. 1990;85:1844-52.
19. Nolan JJ, Beerdsen P, Ludvik B, et al. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med*. 1994;331:1188-93.
20. Grekin RJ, Dumont CJ, Vollmer AP, et al. Mechanisms in the pressor effects of hepatic portal venous fatty acid infusion. *Am J Physiol*. 1997;273:R324-30.
21. Bergman RN, van Citters GW, Mittelman SD, et al. Central role of adipocyte in the metabolic syndrome. *J Invest Med*. 2001;49:119-26.
22. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest*. 1997;100:1230-9.
23. Mountjoy KG, Mortrud MT, Low MJ, et al. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control segments of the brain. *Mol Endocrinol*. 1994;8:1298-308.
24. Shirasaka T, Bnakazato M, Matsukura S, et al. Sympathetic and cardiovascular actions of orexins in conscious rats. *Am J Physiol*. 1999;177:R1780-5.
25. Schorr U, Blaschke K, Turan S, et al. Relationship between angiotensinogen, leptin and blood pressure levels in young normotensive men. *J Hypertens*. 1998;16:1475-80.
26. Haynes WG, Morgan DA, Djalali A, et al. Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension*. 1999;33:542-7.
27. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1999;60:401-5.
28. Egan BM SK. Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effect of salt restriction greater in subjects with risk factors clustering. *Am J Hypertens*. 1994;7:886-93.
29. Aneja A, El-Atat F, McFarlane SI, Sowers JR. Hypertension and obesity. *Rec Prog Horm Res*. 2004;59:169-205.
30. Soltis EE CL. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness. *Clin Exp Hypertens*. 1991;13:277-96.
31. Alonso-Galicia M, Brands MW, Zappe DH, et al. Hypertension in obese Zucker rats. Role of angiotensin II and adrenergic activity. *Hypertension*. 1996;28:1047-54.
32. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I. Natriuretic peptides. *J Hypertens*. 1992;10:907-12.
33. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321-8.

34. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, et al. Plasma auricular natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J Hypertens*. 1997;15:1695–6.
35. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Serenelli M, et al. Low calorie diet enhances renal, hemodynamic, and humoral effects of exogenous auricular natriuretic peptide in obese hypertensives. *Hypertension*. 1999;33:658–62.
36. Crandall DL, Ferraro GD, Cervoni P. Effect of experimental obesity and subsequent weight reduction upon circulating auricular natriuretic peptide. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1989;191:352–6.
37. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Salvi F, et al. A novel promoter variant of the natriuretic peptide clearance receptor gene is associated with lower auricular natriuretic peptide and higher blood pressure in obese hypertensives. *J Hypertens*. 1999;17:1301–5.
38. Sarzani R, Strazzullo P, Salvi F, et al. Natriuretic peptide clearance receptor alleles and susceptibility to abdominal adiposity. *Obes Res*. 2004;12:351–6.
39. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM): Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary artery disease. *Am Heart J*. 1988;111:1713–24.
40. Zemel MB. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: Implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem*. 1998;188:129–36.
41. Jacobs DB, Sowers JR, Hmeidan A, et al. Effects of weight reduction on cellular cation metabolism and vascular resistance. *Hypertension*. 1993;21:308–14.
42. Simon G, Devereux RB, Roman MJ. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension*. 1994;23:600–6.
43. Messerli FH, Sundgard-Riiske K, Reisin E, et al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med*. 1983;99:757–61.
44. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:305–13.
45. Smith HL, Willius FA. Adiposity of the heart. A clinical pathologic study of 136 obese patients. *Arch Intern Med*. 1933;52:910–31.
46. Dufflou J, Virmani R, Rabin J, et al. Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity. *Am Heart J*. 1995;130:306–13.
47. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension*. 2004;44:859–65.
48. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282:2131–5.
49. Alessi MC, Morange P, Juhan-Vague I. Fat cell function and fibrinolysis. *Horm Metab Res*. 2000;32:504–8.
50. Moore LL, VISIONI AJ, Qureshi MM, et al. Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: The Framingham study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1298.
51. McCarron DA1, Reusser ME. Body weight and blood pressure regulation. *Am J Clin Nutr*. 1996 Mar;63 3 Suppl:423S–5S.
52. Dyer AR1, Elliott PJ. The INTERSALT study: Relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT co-operative research group. *Hum Hypertens*. 1989 Oct;3:299–308.
53. Desideri G, De Simone M, Lughetti L, et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3145–52.
54. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, et al. Effects of lifestyle activity vs. structured aerobic exercise in obese women: A randomized trial. *JAMA*. 1999;281:335–40.
55. Jackic JM, Clark K, Coleman E, et al. American College of Sports Medicine position stand on appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain in adults. *Med Sci Sports Exer*. 2001;33:2145–56.
56. Frohlich ED. Obesity hypertension. Converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Hypertension*. 1992;19(1 Supp):119.
57. Deedwania PC. Diabetes and hypertension, the deadly duet: Importance, therapeutic strategy, and selection of drug therapy. *Cardiol Clin*. 2005;23:139–52.
58. Jacob S, Henriksen EJ. Metabolic properties of vasodilating β -blockers: Management and considerations for hypertensive diabetic patients and patients with the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens*. 2004;6:690–8.
59. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *STAR Investigators*. *Diabetes Care*. 2006;29:2592.
60. Black HR, Davis B, Barzilay J, et al. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care*. 2008;31:353.