



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2024,
Volumen 8, Número 1.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i1

IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD Y LA HIPERTENSIÓN EN LA SALUD CARDIOVASCULAR

**PHYSIOPATHOLOGICAL IMPLICATIONS OF THE
RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY AND HYPERTENSION
IN CARDIOVASCULAR HEALTH**

Claudia Soto-Félix

Laboratorios Delia Barraza
México

Karla Johana Vázquez Ibarra

Universidad Autónoma de Sinaloa
México

José Ángel Angulo Camacho

Universidad Autónoma De Sinaloa
Mexico

Alfredo Ibarra Sánchez

Centro De Investigación y de Estudios Avanzados del Ipn. Unidad Sur
México

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i1.9474

Implicaciones Fisiopatológicas de la Relación entre la Obesidad y la Hipertensión en la Salud Cardiovascular

Claudia Soto Félix¹claudiasotofelix20@gmail.com<https://orcid.org/0009-0006-1965-9536>Laboratorios Delia Barraza
Sinaloa, México**Karla Johana Vázquez Ibarra**karlajohanavazquez1612@gmail.com<https://orcid.org/0009-0009-7428-9162>Universidad Autónoma de Sinaloa
Facultad de Medicina
Sinaloa, México**José Ángel Angulo Camacho**jaacnine@gmail.com<https://orcid.org/0000-0002-5710-8544>Universidad Autónoma de Sinaloa
Facultad de Medicina
Sinaloa, México**Alfredo Ibarra-Sánchez**aibarra@cinvestav.mx<https://orcid.org/0000-0003-1195-1808>Centro de Investigación y de Estudios
Avanzados del IPN. Unidad Sur
México

RESUMEN

En las personas con obesidad prevalecen las enfermedades cardíacas, osteoartritis, diabetes y trastornos hormonales; estos últimos indican irregularidades en el eje hipotálamo-pituitario-gonadal, específicamente a nivel de la función de las neuronas. La relación entre la obesidad y la hipertensión es compleja y multifactorial. Numerosos estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado que el exceso de grasa corporal, en particular el adipocito visceral, contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial y la activación del sistema nervioso simpático, todos los cuales están estrechamente relacionados con la hipertensión. Además, la obesidad también se asocia con la inflamación crónica de bajo grado, que puede desencadenar una cascada de eventos patológicos que contribuyen al daño vascular y al aumento de la presión arterial. En esta revisión, exploraremos los mecanismos subyacentes que conectan la obesidad con la hipertensión, analizaremos las implicaciones de esta relación en la función vascular, el estrés oxidativo y los riesgos cardiovasculares asociados a la obesidad e hipertensión. A través de un examen crítico de las últimas investigaciones y hallazgos científicos, esperamos arrojar luz sobre esta cuestión vital para la salud pública y proporcionar una base sólida para futuras investigaciones y estrategias de atención médica.

Palabras clave: obesidad, hipertensión, inflamación crónica, riesgo cardiovascular

¹ Autor principal.

Correspondencia: claudiasotofelix20@gmail.com

Physiopathological Implications of the Relationship Between Obesity and Hypertension in Cardiovascular Health

ABSTRACT

In individuals with obesity, heart diseases, osteoarthritis, diabetes, and hormonal disorders prevail; the latter indicating irregularities in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, specifically at the neuronal function level. The relationship between obesity and hypertension is complex and multifactorial. Numerous epidemiological and clinical studies have demonstrated that excess body fat, particularly visceral adipocytes, contributes to the development of insulin resistance, endothelial dysfunction, and the activation of the sympathetic nervous system, all of which are closely related to hypertension. Furthermore, obesity is also associated with chronic low-grade inflammation, which can trigger a cascade of pathological events contributing to vascular damage and elevated blood pressure. In this review, we will explore the underlying mechanisms that connect obesity with hypertension, analyze the implications of this relationship on vascular function, oxidative stress, and cardiovascular risks associated with obesity and hypertension. Through a critical examination of the latest research and scientific findings, we hope to shed light on this critical issue for public health and provide a solid foundation for future research and healthcare strategies.

Keywords: obesity, hypertension, chronic inflammation, cardiovascular risk

Artículo recibido 20 Diciembre 2023

Aceptado para publicación: 26 Enero 2024



INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial y la obesidad se han convertido en dos de los problemas de salud más apremiantes de nuestro tiempo. La relación intrincada entre ambas condiciones ha sido objeto de una investigación constante y profunda, ya que sus implicaciones para la salud cardiovascular son significativas. La obesidad, que afecta a millones de personas en todo el mundo, se ha identificado como un factor de riesgo clave para el desarrollo de la hipertensión arterial, un trastorno que eleva la presión sanguínea a niveles anormales y que, a su vez, es un importante precursor de enfermedades cardiovasculares, como infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares.

Esta interacción compleja entre la obesidad y la hipertensión ha generado un creciente interés en la comunidad médica y científica. Mientras que la obesidad contribuye al aumento de la presión arterial a través de una serie de mecanismos fisiológicos, la hipertensión, a su vez, exacerba las complicaciones asociadas con la obesidad, creando un círculo vicioso que pone en grave riesgo la salud cardiovascular. Comprender a fondo esta relación y sus consecuencias es fundamental para el desarrollo de estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento efectivas que puedan reducir la carga global de enfermedades cardiovasculares.

Mecanismos subyacentes de la interacción entre la hipertensión y la obesidad

Los mecanismos subyacentes que conectan la hipertensión y la obesidad son de gran relevancia en la comprensión de las implicaciones para la salud cardiovascular. La obesidad, en particular, la acumulación de tejido adiposo visceral desencadena una serie de procesos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de la hipertensión. Entre estos, destaca la resistencia a la insulina, que perturba el equilibrio metabólico y promueve la retención de sodio y líquidos, lo que a su vez eleva la presión arterial. Además, la obesidad está estrechamente vinculada a la disfunción endotelial, lo que resulta en una menor capacidad de los vasos sanguíneos para regular la presión arterial y el flujo sanguíneo. La activación del sistema nervioso simpático también desempeña un papel crítico al aumentar la frecuencia cardíaca y la constricción de las arterias, lo que contribuye a la hipertensión.



Inflamación y obesidad

Una causa evidente que conduce a la inflamación hipotalámica es la inflamación ocasionada por la dieta que promueve la obesidad, aún en ausencia de características de obesidad (Thaler, *et al.*, 2012). La obesidad prolongada lleva a la neuroinflamación (Lorena, *et al.*, 2021), lo que plantea posibles implicaciones para integrar los mecanismos celulares de la función cerebral, provocando depresión (Ly, *et al.*, 2021). Esta neuroinflamación es, además, respaldada por una mayor reactividad a entornos obesogénicos, por lo que el acceso a dietas altas en grasas tiene el potencial de incidir en trastornos psiquiátricos (Santiago, *et al.*, 2021). El aumento en la ingesta de ácidos grasos conlleva a la activación de las células inmunes y las respuestas inflamatorias en muchos órganos, incluidos el músculo, el hígado, el páncreas y el tejido adiposo (Lumeng & Saltiel, 2011). Los ácidos grasos tienen la capacidad de estimular el sistema inmunológico innato mediante los receptores tipo toll (Köner & Brüning, 2011). Por ejemplo, la unión de los ácidos grasos al receptor tipo toll 4 activa diferentes factores de transcripción como NFκB y AP-1 (Activator Protein-1, AP-1), que a su vez regulan la expresión de mediadores proinflamatorios como citocinas y quimiocinas.

Otro mecanismo propuesto para la inflamación inducida por obesidad se basa en la dieta alta en grasas que modula la microbiota intestinal (Everard, *et al.*, 2011). Los cambios posteriores en las poblaciones de microbiota dan como resultado la permeabilización de la barrera intestinal que lleva a un mayor paso de endotoxinas bacterianas, como lipopolisacáridos en circulación. El resultante grado de endotoxemia, tanto en roedores como en humanos, puede conducir a la activación de células inmunes innatas (Cani, *et al.*, 2007; Pendyala, *et al.*, 2012).

Alteraciones en la barrera hematoencefálica ocasionadas por obesidad

La obesidad se caracteriza por provocar una inflamación de bajo grado que afecta al organismo por completo. El sistema nervioso central (SNC) es considerado inmuno privilegiado debido a la presencia de la barrera hematoencefálica (Chow & Gu, 2015). La barrera hematoencefálica es una estructura activa, que puede reaccionar a estímulos que modifican su permeabilidad y capacidad de absorción, así como también, modificando la secreción de mediadores tanto en la circulación como



en el propio SNC (Van & Lacoste, 2018). Sin embargo, cuando se estimula de manera crónica, se interrumpe la permeabilidad de la barrera, alterando la homeostasis y conduciendo así, potencialmente, a la neuroinflamación y/o a las alteraciones cognitivas y conductuales (Stranahan, *et al.*, 2016).

La obesidad no solamente promueve neuroinflamación, sino que, además, es capaz de alterar otros mecanismos que participan en la función cognitiva. Por ejemplo, la alimentación de ratones por 10 días con dieta tipo western induce un descenso en el transportador de glucosa en el hipocampo, GLUT1, que transporta la glucosa al interior del SNC. Esto se ve asociado con déficits en la memoria y el aprendizaje (Jais *et al.*, 2016; Hargrave, *et al.*, 2015). Diferentes mecanismos han sido identificados en la alteración de la función cognitiva, incluyendo los niveles reducidos BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF), señalización glutamatérgica alterada y desregulación de la insulina (Kanoski & Davidson, 2011; Hsu & Kanoski, 2014). El consumo de una dieta rica en grasas y la obesidad se asocia también con la disfunción endotelial macro y microvascular en la cual, una vez establecida esta disfunción, se conduce al deterioro cognitivo ocasionado por la interrupción de la barrera hematoencefálica (Buie, *et al.*, 2019; Salameh, *et al.*, 2019). Esto, debido a que la dieta alta en grasas precede o coincide con los cambios de comportamiento relacionados con la inducción de citocinas proinflamatorias que sugieren una señalización al estado inflamatorio, siendo fundamental este estado inflamación en el incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica ocasionando la neuroinflamación (De Paula, *et al.*, 2021).

Cambios hemodinámicos y renales en la hipertensión inducidos por obesidad

Existe un incremento en la presión arterial y el peso inducidos por una dieta alta en grasas en perros y en conejos. Los cambios metabólicos, endócrinos, cardiovasculares y renales causados por la obesidad en estos animales imitan los cambios observados en humanos obesos (Armitage, *et al.*, 2012; Carroll, *et al.*, 1995; Hall, *et al.*, 1993; Hall, 2003; Messerli, *et al.*, 1981). Por ejemplo, la hiperfiltración glomerular al inicio de la obesidad puede ser reemplazada por una disminución gradual en la tasa de filtración glomerular a medida que la lesión renal y la pérdida de nefronas ocurren en



asociación con la hipertensión prolongada (Hall, *et. al.*, 2014). La disfunción renal, asociada con el aumento de la reabsorción renal de sodio y la hiperfiltración glomerular compensatoria, juega un papel clave en el inicio de la obesidad (Hall, *et. al.*, 2021). Los mediadores de la disfunción renal y el aumento de la presión arterial incluyen (i) actividad nerviosa simpática renal elevada (RSNA), (ii) aumento de las hormonas natriuréticas como la angiotensina y la aldosterona; (iii) deficiencia relativa de hormonas natriuréticas; (iv) compresión renal por grasa en y alrededor de los riñones y (v) la activación de las células inmunitarias innata y adaptativas que invaden los tejidos de todo el cuerpo, produciendo citocinas/quimiocinas inflamatorias que contribuyen a la lesión vascular y de órganos diana y exacerbaban la hipertensión arterial (Hall, *et. al.*, 2019).

Roedores con obesidad genética manifiestan una interrupción de las vías de señalización del SNC que vinculan a la obesidad con la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y la hipertensión, por lo que, algunos modelos de obesidad en roedores como los que tienen mutaciones en el gen de la leptina o en el receptor de melanocortina 4 (MC4R) presentan una actividad normal o disminuida del SNS y una presión arterial disminuida a pesar de la inflamación, la resistencia a la insulina y otros cambios metabólicos asociados con la obesidad (Hall, *et. al.*, 2021).

La obesidad provoca la expansión del volumen de líquido extracelular y el aumento del flujo sanguíneo en muchos tejidos, lo que, a su vez, aumenta el retorno venoso y el gasto cardiaco (Hall, 1993; Carbone, *et. al.*, 2020). El gasto cardiaco aumenta en paralelo con el aumento del peso corporal, parte de este aumento se debe al flujo sanguíneo que suministra el tejido adiposo. Sin embargo, el flujo sanguíneo aumenta en otros tejidos, incluidos el corazón, los riñones, el tracto gastrointestinal y los músculos esqueléticos (Carroll, *et. al.*, 1995; Messerli, *et. al.*, 1981; Hall, *et. al.*, 2002; Fu, *et. al.*, 2022). Gran parte del flujo sanguíneo adicional se debe al crecimiento de tejidos y órganos en respuesta al aumento de la carga de trabajo y las demandas metabólicas asociadas con la obesidad, en cambio, los flujos sanguíneos de tejidos como los riñones, el músculo esquelético y el corazón aumentan en individuos obesos, incluso cuando el flujo se expresa por gramo de peso tisular (Carroll, *et. al.*, 1995; Koenen, *et. al.*, 2021). Por lo anterior, la obesidad se asocia con la



vasodilatación funcional que probablemente se deba a una mayor tasa metabólica y un mayor consumo de oxígeno en los tejidos.

Alteración de los ritmos de presión arterial del péptido natriurético mediado por la obesidad

El incremento de la reabsorción renal de sodio juega un papel importante en el inicio del aumento de la presión arterial asociado con el aumento de peso excesivo, los individuos obesos requieren una presión arterial más elevada de lo normal para lograr mantener el equilibrio de sodio, lo que indica una natriuresis de la presión renal alterada. Existen al menos tres factores principales que alteran la natriuresis de la presión renal y aumentan la presión arterial durante el incremento de peso excesivo. El primero, se debe a la compresión física de los riñones debido al aumento de la grasa visceral, retroperitoneal y de los senos renales; el segundo, determinado por la activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS) (Renin-Angiotensin-Aldosterone System), incluida la activación de los receptores de mineralocorticoides independientes de la aldosterona y el tercero, es la activación del SNS, especialmente con el aumento de la actividad del nervio simpático renal (Hall, 1997; Januzzi & Mohebi, 2021).

Los péptidos natriuréticos derivados del corazón desempeñan un papel en la regulación metabólica. Los ratones modificados genéticamente que carecen de receptores para promover el aclaramiento del péptido natriurético tipo B presentan niveles circulantes aumentados de estos péptidos, así como un pardeamiento de los adipocitos blancos y aumento de la termogénesis en comparación con los ratones de tipo silvestre (Bordicchia, *et al.*, 2012; Parcha, *et al.*, 2021).

El papel de la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) en la obesidad

En los múltiples mecanismos de activación del sistema RAAS se encuentran la compresión de los riñones y el aumento de la activación del SNS. Los receptores para angiotensina I (AT1R) y angiotensina II (AT2R) se expresan en regiones adyacentes del cerebro que controlan la presión arterial. La activación de AT1R dentro de esas regiones del cerebro median aumentos en la presión arterial y causan neuroinflamación, lo que aumenta la hipertensión. El hecho de que AT1R y AT2R tengan acciones opuestas sobre la presión arterial sugiere que estos receptores pueden tener acciones



opuestas similares sobre la neuroinflamación. Sin embargo, los mecanismos por los cuales el cerebro media las respuestas neuroinflamatorias continúan sin ser claros (Elsaafien, *et al.*, 2020).

El sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) conocido por sus funciones críticas en la regulación del equilibrio hidromineral y la función cardiovascular se activa tras la retención de NaCl, la expansión del volumen y la hipertensión, que de manera típica suprimen la secreción de renina y la formación de angiotensina II (AngII). Las acciones del RAAS son ejercidas por el péptido efector AngII que se forma a partir de angiotensinógeno a través una serie de eventos de escisión proteolítica. El angiotensinógeno se sintetiza principalmente en el hígado y se secreta a la circulación donde es escindido por la renina, una enzima cuya síntesis y secreción en el riñón son limitantes de la velocidad de síntesis de AngII, para producir Angiotensina I (AngI). AngI es procesada por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en AngII, que ejerce efectos sobre varios tejidos incluyendo la corteza suprarrenal, riñón, músculo liso vascular y cerebro (De Kloet, *et al.*, 2010).

Además de servir como centro de almacenamiento de los excedentes, el tejido adiposo blanco es un importante tejido endócrino que secreta adipocinas. Es importante destacar que a medida que se acumula grasa y se desarrolla la obesidad, la secreción de estas adipocinas aumenta. El tejido adiposo blanco también expresa los elementos críticos del RAAS tradicional (angiotensinógeno, renina, ECA, AngI y AngII) y es también una fuente de angiotensinógeno circulante (Saye, *et al.*, 1993; Shenoy & Cassis, 1987; Cassis, *et al.*, 1996; Gupte, *et al.*, 2008). Por lo tanto, el tejido adiposo blanco puede generar AngII local para estimular AngI y AngII en adipocitos y otras células dentro del tejido adiposo y contribuir a la actividad de AngII en tejidos más distantes. El tejido adiposo pardo también expresa los componentes RAAS y produce AngII (Cassis & Dwoskin, 1991). La infusión sistémica de AngII facilita la neurotransmisión simpática al tejido adiposo pardo interescapular y aumenta la temperatura regional en ratas, consistente con AngII potenciando la termogénesis (English & Cassis, 1999; Tanaka, 2020).

También la AngII desempeña un papel en el crecimiento y la diferenciación de adipocitos en roedores (Thatcher, *et al.*, 2009), pero hay poca evidencia en humanos de que los inhibidores de sistema RAAS



tengan efectos importantes sobre la adiposidad o el peso corporal. Un papel importante de la AngII en la estimulación de la reabsorción renal de NaCl y en la modulación de la hipertensión por obesidad está respaldada por estudios en animales de experimentación que demuestran que el bloqueo del receptor de AngII o la inhibición de la ECA atenúan la retención de sodio, la expansión del volumen y el aumento de la presión arterial en la obesidad (Boustany, *et al.*, 2005; Robles, *et al.*, 1993).

En ratas obesas existe una mayor sensibilidad a los efectos de la presión arterial, AngII y el sistema RAAS reducen la presión arterial en mayor medida que en ratas de peso normal. Los ensayos clínicos han demostrado claramente que los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), así como los inhibidores de la renina, o bien, los inhibidores de la ECA, son eficaces para reducir la presión arterial en pacientes hipertensos obesos (Anzalone & Tuck, 1997; Dorresteijn, *et al.*, 2013; Grassi, *et al.*, 2003). Se requieren ensayos clínicos a gran escala que comparen la eficacia de los bloqueadores del sistema RAAS en pacientes hipertensos obesos y delgados.

La activación del sistema RAAS puede contribuir a la lesión glomerular y a la pérdida de nefronas asociadas con la obesidad, no solo al aumentar la presión arterial, sino también a través de efectos intrarrenales; por ejemplo, la constricción de las arteriolas eferentes por AngII exacerba el aumento de la presión hidrostática glomerular causado por la hipertensión arterial. El sistema RAAS contribuye al crecimiento de los adipocitos en el tejido adiposo blanco. La AngII aumenta los niveles de las enzimas como la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa y la ácido graso sintasa, FAS, (Fatty Acid Synthase), que promueven la lipogénesis (Fasshauer, *et al.*, 2002). El aumento inducido por AngII en FAS depende de la actividad de glucosa y se produce a través de un elemento sensible a angiotensina que es idéntico al elemento de respuesta a la insulina en el promotor de FAS, lo que sugiere que la AngII y la insulina estimulan la lipogénesis de los adipocitos a través de mecanismos comunes (Kim, *et al.*, 2001; Sharma, *et al.*, 2021).

Efecto de la compresión renal causada por grasa visceral

El aumento de la grasa visceral y retroperitoneal aumenta la presión arterial al comprimir físicamente los riñones. Así, el exceso de acumulación de grasa en y alrededor de los riñones se asocia con un



aumento de la presión intrarrenal, natriuresis por presión alterada e hipertensión (Hall, *et al.*, 2014). La adiposidad excesiva eleva la presión arterial y representa el 65-75% de la hipertensión primaria, que es un factor importante de enfermedades cardiovasculares y renales (Hall, *et al.*, 2019). En individuos con obesidad visceral, la presión intra abdominal aumenta en proporción al diámetro sagital, alcanzando niveles tan altos como 35-40 mmHg (Sugerman, *et al.*, 1997; Hall, *et al.*, 2014; Hall, *et al.*, 2019). Estas altas presiones comprimen las venas renales, los vasos linfáticos, los uréteres y el parénquima renal.

Existen estudios en animales de experimentación como perros y conejos que demuestran que la grasa retroperitoneal con frecuencia se encapsula en el riñón, adhiriéndose firmemente a la cápsula renal, invadiendo los senos renales, provocando una compresión adicional y un aumento de las presiones intrarrenales (Hall, *et al.*, 2002). El grupo de Chandra, *et al.*, (2014) encontró en un estudio de cohorte, que la obesidad visceral, especialmente la grasa retroperitoneal, se correlacionaron de manera única con la hipertensión incidente. Mientras que el grupo de Chughtai, *et al.*, (2010) reportó que la grasa del seno renal se asocia con la hipertensión. Además de comprimir los riñones, la grasa retroperitoneal y la de los senos renales puede causar inflamación y expansión de la matriz extracelular medular renal que podría deteriorar aún más la función renal (Hall, *et al.*, 2021).

Efectos de la obesidad en la función vascular y el estrés oxidativo: Repercusiones en la hipertensión

La obesidad, en particular la acumulación de tejido adiposo visceral ejerce efectos perjudiciales en la función vascular y desencadena un aumento en el estrés oxidativo que tiene graves implicaciones en el desarrollo de la hipertensión. Estudios recientes han demostrado que la obesidad está fuertemente asociada con la disfunción endotelial, lo que resulta en una reducción de la capacidad de los vasos sanguíneos para dilatarse y contraerse adecuadamente, lo que, a su vez, contribuye al aumento de la presión arterial (Muniyappa, *et al.*, 2007). Además, la obesidad promueve la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ERO), lo que lleva a un desequilibrio en el equilibrio redox del organismo y un incremento en el estrés oxidativo (Furukawa, *et al.*, 2004). Este estrés oxidativo no



solo daña directamente las células endoteliales, sino que también inicia una cascada de eventos patológicos que contribuyen al daño vascular y a la perpetuación de la hipertensión (Harrison & Gongora, 2004). Estas observaciones subrayan la importancia de comprender los efectos de la obesidad en la función vascular y el estrés oxidativo, ya que proporcionan información valiosa para el desarrollo de estrategias terapéuticas en la prevención y el tratamiento de la hipertensión.

CONCLUSIÓN

La interacción entre la obesidad y la hipertensión está profundamente arraigada en una serie de mecanismos subyacentes que afectan la salud cardiovascular de manera significativa. La obesidad, en particular la acumulación de tejido adiposo visceral desencadena una cascada de eventos fisiopatológicos que incluyen la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial y la activación del sistema nervioso simpático, todos los cuales contribuyen al aumento de la presión arterial. Estos mecanismos no solo afectan directamente la función vascular, sino que también promueven el estrés oxidativo, lo que perpetúa aún más el daño vascular. Comprender estos mecanismos es esencial para el manejo de la hipertensión en individuos con obesidad y para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas. Abordar la obesidad como factor de riesgo modificable y considerar la complejidad de su relación con la hipertensión es crucial para la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En última instancia, la investigación continua en esta área es esencial para mejorar la atención médica y reducir la carga de enfermedades cardiovasculares en la población.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anzalone, D. A. & Tuck, M. L. (1997). Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension*, **30(1)**, 140-145. DOI: 10.1161/01.hyp.30.1.140.



- Armitage, J. A., Burke, S. L., Prior, L. J., Barzel, B., Eikelis, N., Lim, K. & Head, G. A. (2012). Rapid onset of renal sympathetic nerve activation in rabbits fed a high-fat diet. *Hypertension*, **60(1)**, 163-171. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190413.
- Bordicchia, M., Liu, D., Amri, E. Z., Ailhaud, G., Dessì-Fulgheri, P., Zhang, C., Takahashi, N., Sarzani, R. & Collins, S. (2012). Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest*, **122(3)**, 1022-1036. DOI: 10.1172/JCI59701.
- Boustany, C. M., Brown, D. R., Randall, D. C. & Cassis, L. A. (2005). AT1-receptor antagonism reverses the blood pressure elevation associated with diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **289(1)**, 181-186. DOI: 10.1152/ajpregu.00507.2004.
- Buie, J. J., Watson, L. S., Smith, C. J. & Sims-Robinson, C. (2019). Obesity-related cognitive impairment: The role of endothelial dysfunction. *Neurobiol Dis*, **132(1)**, 25-42. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104580.
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., Delzenne, N. M., Alessi, M. C. & Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, **56(7)**, 1761-1772. DOI: 10.2337/db06-1491.
- Carbone, S., Lavie, C. J., Elagizi, A., Arena, R. & Ventura, H. O. (2020). The impact of obesity in heart failure. *Heart Fail Clin*, **16(1)**, 71-80. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.08.008.
- Carroll, J. F., Huang, M., Hester, R. L., Cockrell, K. & Mizelle, H. L. (1995). Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits. *Hypertension*, **26(3)**, 465-470. DOI: 10.1161/01.hyp.26.3.465.
- Cassis, L. A. & Dvoskin, L. P. (1991). Presynaptic modulation of neurotransmitter release by endogenous angiotensin II in brown adipose tissue. *J Neural Transm Suppl*, **34(1)**, 129-137. DOI: 10.1007/978-3-7091-9175-0_17.



- Cassis, L. A., Fettinger, M. J., Roe, A. L., Shenoy, U. R. & Howard, G. (1996). Characterization and regulation of angiotensin II receptors in rat adipose tissue. Angiotensin receptors in adipose tissue. *Adv Exp Med Biol*, **396(1)**, 39-47. DOI: 10.1007/978-1-4899-1376-0_5.
- Chandra, A., Neeland, I. J., Berry, J. D., Ayers, C. R., Rohatgi, A., Das, S. R., Khera, A., McGuire, D. K., de Lemos, J. A. & Turer, A. T. (2014). The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas heart study. *J Am Coll Cardiol*, **64(10)**, 997-1002. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.057.
- Chow, B. W. & Gu, C. (2015). The molecular constituents of the blood-brain barrier. *Trends Neurosci*, **38(10)**, 598-608. DOI: 10.1016/j.tins.2015.08.003.
- Chughtai, H. L., Morgan, T. M., Rocco, M., Stacey, B., Brinkley, T. E., Ding, J., Nicklas, B., Hamilton, C. & Hundley, W. G. (2010). Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-aged and elderly individuals at risk for cardiovascular events. *Hypertension*, **56(5)**, 901-906. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157370.
- De Kloet, A. D., Krause, E. G. & Woods, S. C. (2010). The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Physiol Behav*, **100(5)**, 525-34. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.03.018.
- De Paula, G. C., Brunetta, H. S., Engel, D. F., Gaspar, J. M., Velloso, L. A., Engblom, D., De Oliveira, J., De Bem, A. F. (2021). Hippocampal function is impaired by a short-term high-fat diet in mice: Increased blood-brain barrier permeability and neuroinflammation as triggering events. *Front Neurosci*, **2(4)**, 152-165. DOI: 10.3389/fnins.2021.734158.
- Dorresteijn, J. A., Schrover, I. M., Visseren, F. L., Scheffer, P. G., Oey, P. L., Danser, A. H. & Spiering, W. (2013). Differential effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, sympathoinhibition and diuretic therapy on endothelial function and blood pressure in obesity-related hypertension: a double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Hypertens*, **31(2)**, 393-403. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835b6c02.



- Elsaafien, K., De Kloet, A. D., Krause, E. G. & Sumners, C. (2020). Brain Angiotensin Type-1 and Type-2 Receptors in Physiological and Hypertensive Conditions: Focus on Neuroinflammation. *Curr Hypertens Rep*, **22(7)**, 31-48. DOI: 10.1007/s11906-020-01062-0.
- English, V. & Cassis L. (1999). Facilitation of sympathetic neurotransmission contributes to angiotensin regulation of body weight. *J Neural Transm*, **106(8)**, 631-644. DOI: 10.1007/s007020050185.
- Everard, A., Lazarevic, V., Derrien, M., Girard, M., Muccioli, G. G., Neyrinck, A. M., Possemiers, S., Van Holle, A., François, P., de Vos, W. M., Delzenne, N. M., Schrenzel, J. & Cani, P. D. (2011). Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes*, **60(11)**, 2775-2786. DOI: 10.2337/db11-0227.
- Fasshauer, M., Klein, J., Neumann, S., Eszlinger, M. & Paschke, R. (2002). Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, **290(3)**, 1084-1089. DOI: 10.1006/bbrc.2001.6307.
- Fu, L., Zhou, Y., Sun, J., Zhu, Z. & Tai, S. (2022). Abdominal obesity is associated with an increased risk of all-cause mortality in males but not in females with HFpEF. *Cardiovasc Ther*, **2(3)**, 14-33. DOI: 10.1155/2022/2950055.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-1761.
- Grassi, G., Seravalle, G., Dell'Oro, R., Trevano, F. Q., Bombelli, M., Scopelliti, F., Facchini, A., Mancia, G. (2003). Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens*, **21(9)**, 1761-1769. DOI: 10.1097/00004872-200309000-00027.
- Gupte, M., Boustany-Kari, C. M., Bharadwaj, K., Police, S., Thatcher, S., Gong, M. C., English, V.L. & Cassis, L. A. (2008). ACE2 is expressed in mouse adipocytes and regulated by a high-fat



- diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **295(3)**, R781-8. DOI: 10.1152/ajpregu.00183.2008.
- Hall, J. E. (1997). Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens*, **10(5)**, 49-55. DOI: 10.1049.AJH.9160781.
- Hall, J. E. (2003). The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*, **41(3)**, 625-633. DOI: 10.1161/01.HYP.0000052314.95497.78.
- Hall, J. E., Brands, M. W., Dixon, W. N. & Smith, M. J. Jr. (1993). Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension*, **22(3)**, 292-299. DOI: 10.1161/01.hyp.22.3.292.
- Hall, J. E., Crook, E. D., Jones, D. W., Wofford, M. R. & Dubbert, P. M. (2002). Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci*, **324(3)**, 127-137. DOI: 10.1097/00000441-200209000-00003.
- Hall, J. E., da Silva, A. A., do Carmo, J. M., Dubinion, J., Hamza, S., Munusamy, S., Smith, G. & Stec, D.E. (2010). Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem*, **285(23)**, 17271-17276. DOI: 10.1074/jbc.R110.113175.
- Hall, J. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Wang, Z. & Hall, M. E. (2019). Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nat Rev Nephrol*, **2(6)**, 367-385. DOI: 10.1038/s41581-019-0145-4.
- Hall, J. E., Mouton, A. J., da Silva, A. A., Omoto, A. C. M., Wang, Z., Li, X. & do Carmo, J. M. (2021). Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension. *Cardiovasc Res*, **117(8)**, 1859-1876. DOI: 10.1093/cvr/cvaa336.
- Hall, M. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Juncos, L. A., Wang, Z. & Hall, J. E. (2014). Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, **18(7)**, 75-88. DOI: 10.2147/IJNRD.S39739.



- Hargrave, S. L., Davidson, T. L., Lee, T. J. & Kinzig, K. P. (2015). Brain and behavioral perturbations in rats following Western diet access. *Appetite*, **93(1)**, 35-43. DOI: 10.1016/j.appet.2015.03.037.
- Harrison DG, Gongora MC. Oxidative stress and hypertension. *Med Clin North Am*. 2004;88(1):251-268.
- Hsu, T. M. & Kanoski, S. E. (2014). Blood-brain barrier disruption: mechanistic links between Western diet consumption and dementia. *Front Aging Neurosci*, **6(88)**. 1-6 DOI: 10.3389/fnagi.2014.00088.
- Jais, A., Solas, M., Backes, H., Chaurasia, B., Kleinridders, A., Theurich, S., Mauer, J., Steculorum, S. M., Hampel, B., Goldau, J., Alber, J., Förster, C. Y., Eming, S. A., Schwaninger, M., Ferrara, N., Karsenty, G. & Brüning, J. C. (2016). Myeloid-cell-derived VEGF maintains brain glucose uptake and limits cognitive impairment in obesity. *Cell*, **165(4)**, 882-895. DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.033.
- Januzzi, J.L. Jr, & Mohebi, R. (2021). Obesity-mediated disruption of natriuretic peptide-blood pressure rhythms. *J Am Coll Cardiol*, **77(18)**. 2304-2306. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.317.
- Kanoski, S. E. & Davidson, T. L. (2011). Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiol Behav*, **103(1)**, 59-68. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.12.003.
- Kim, S., Dugail, I., Standridge, M., Claycombe, K., Chun, J. & Moustaid-Moussa, N. (2001). Angiotensin II-responsive element is the insulin-responsive element in the adipocyte fatty acid synthase gene: role of adipocyte determination and differentiation factor 1/sterol-regulatory-element-binding protein 1c. *Biochem J*, **357(3)**, 899-904. DOI: 10.1042/0264-6021:3570899.
- Könner, A. C. & Brüning, J. C. (2011). Toll-like receptors: linking inflammation to metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, **22(1)**, 16-23. DOI: 10.1016/j.tem.2010.08.007.
- Lorena, F. B., Do Nascimento, B. P. P., Camargo, E. L. R. A., Bernardi, M. M., Fukushima, A. R., Do N Panizza, J., De B Nogueira, P., Brandão, M. E. S. & Ribeiro, M. O. (2021). Long-term



- obesity is associated with depression and neuroinflammation. *Arch Endocrinol Metab*, **65(5)**, 537-548. DOI: 10.20945/2359-3997000000400.
- Lumeng, C. N. & Saltiel, A. R. (2011). Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*, **121(6)**, 2111-2117. DOI: 10.1172/JCI57132.
- Ly, M., Raji, C. A., Yu, G. Z., Wang, Q., Wang, Y., Schindler, S. E., An, H., Samara, A., Eisenstein, S. A., Hershey, T., Smith, G., Klein, S., Liu, J., Xiong, C., Ances, B. M., Morris, J. C. & Benzinger, T. L. S. (2021). Obesity and White Matter Neuroinflammation Related Edema in Alzheimer's Disease Dementia Biomarker Negative Cognitively Normal Individuals. *J Alzheimers Dis*, **79(4)**, 1801-1811. DOI: 10.3233/JAD-201242.
- Messerli, F. H., Christie, B., DeCarvalho, J. G., Aristimuno, G. G., Suarez, D.H., Dreslinski, G. R. & Frohlich, E. D. (1981). Obesity and essential hypertension. Hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion, and plasma renin activity. *Arch Intern Med*, **141(1)**, 81–85. DOI: 10.1001/archinte.141.1.81.
- Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev*. 2007;28(5):463-491.
- Parcha, V., Patel, N., Gutierrez, O. M., Li, P., Gamble, K. L., Musunuru, K., Margulies, K. B., Cappola, T. P., Wang, T. J., Arora, G. & Arora, P. (2021) Chronobiology of natriuretic peptides and blood pressure in lean and obese individuals. *J Am Coll Cardiol*, **77(18)**. 2291-2303. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.291.
- Robles, R. G., Villa, E., Santirso, R., Martínez, J., Ruilope, L. M., Cuesta, C. & Sancho, J. M. (1993). Effects of captopril on sympathetic activity, lipid and carbohydrate metabolism in a model of obesity-induced hypertension in dogs. *Am J Hypertens*, **6(12)**, 1009-1015. DOI: 10.1093/ajh/6.12.1009.
- Salameh, T. S., Mortell, W. G., Logsdon, A. F., Butterfield, D. A. & Banks, W. A. (2019). Disruption of the hippocampal and hypothalamic blood-brain barrier in a diet-induced obese model of type



- II diabetes: prevention and treatment by the mitochondrial carbonic anhydrase inhibitor, topiramate. *Fluids Barriers CNS*, **16(1)**, 1- 21. DOI: 10.1186/s12987-018-0121-6.
- Santiago, S. J. M., Vega-Torres, J. D., Ontiveros-Angel, P., Bin Lee, J., Arroyo Torres, Y., Cruz Gonzalez, A. Y., Aponte Boria, E., Zabala Ortiz, D., Alvarez Carmona, C. & Figueroa, J. D. (2021). Oxidative stress and neuroinflammation in a rat model of co-morbid obesity and psychogenic stress. *Behav Brain Res*, **6(3)**, 112-145. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112995.
- Sharma, I., Liao, Y., Zheng, X. & Kanwar, Y. S. (2021). New pandemic: obesity and associated nephropathy. *Front Med (Lausanne)*, **8(7)**. 556-567. DOI: 10.3389/fmed.2021.673556.
- Shenoy, U. & Cassis, L. (1997). Characterization of renin activity in brown adipose tissue. *Am J Physiol*, **272(3)**, 989-999. DOI: 10.1152/ajpcell.1997.272.3.C989.
- Stranahan, A. M., Hao, S., Dey, A., Yu, X. & Baban, B. (2016). Blood-brain barrier breakdown promotes macrophage infiltration and cognitive impairment in leptin receptor-deficient mice. *J Cereb Blood Flow Metab*, **36(12)**, 2108-2121. DOI: 10.1177/0271678X16642233.
- Sugerman, H., Windsor, A., Bessos, M. & Wolfe, L. (1997). Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity comorbidity. *J Intern Med*, **241(1)**,71-99. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1997.89104000.x.
- Thaler, J. P., Yi, C. X., Schur, E. A., Guyenet, S. J., Hwang, B. H., Dietrich, M. O., Zhao, X., Sarruf, D. A., Izzur, V., Maravilla, K. R., Nguyen, H. T., Fischer, J. D., Matsen, M. E., Wisse, B. E., Morton, G. J., Horvath, T. L., Baskin, D. G., Tschöp, M. H. & Schwartz, M. W. (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*, **122(1)**, 153-162. DOI: 10.1172/JCI59660.
- Thatcher, S., Yiannikouris, F., Gupte, M. & Cassis, L. (2009). The adipose renin-angiotensin system: role in cardiovascular disease. *Mol Cell Endocrinol*, **302(2)**, 111-117. DOI: 10.1016/j.mce.2009.01.019.
- Van, D. P. & Lacoste, B. (2018). Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood-Brain Barrier. *Front Neurosci*, **11(2)**, 12-30. DOI: 10.3389/fnins.2018.00930.

