
Mecanismos de hipertensión en obesidad

Mechanisms of hypertension in obesity

C.M. López de Fez, M.T. Gaztelu, T. Rubio, A. Castaño

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica, considerada un factor de riesgo importante en el desarrollo de enfermedad coronaria, hipertensión, insuficiencia y fallo renal.

La obesidad contribuye a la hipertensión por mecanismos tales como: resistencia insulínica e hiperinsulinemia, aumento de la actividad adrenérgica y de las concentraciones de aldosterona, retención de sodio y agua e incremento del gasto cardíaco, alteración de la función endotelial, a través de moléculas como leptina y adiponectina y factores genéticos. Quedan aún abiertas muchas vías de investigación.

Los IECA y/o los ARA II son fármacos de primera elección por su efecto beneficioso sobre la resistencia insulínica y actividad simpática.

Palabras clave. Hipertensión. Obesidad. Hiperinsulinemia. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Leptina. Adiponectina.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease, considered to be an important risk factor in the development of coronary disease, hypertension, renal insufficiency and failure.

Obesity contributes to hypertension by mechanisms such as: insulinic resistance and hyperinsulinaemia, increase of adrenergic activity and of concentrations of aldosterone, retention of sodium and water and increase of cardiac wear, alteration of the endothelial function, through molecules such as leptin and adiponectin and genetic factors. Many paths of research remain open.

The angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEI) and/or the angiotensin II receptor antagonists (ARA II) are first choice medicines because of their beneficial effect on insulinic resistance and sympathetic activity.

Key words. Hypertension. Obesity. Hyperinsulinaemia. Renin-angiotensin-aldosterone system. Leptin. Adiponectin.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (2): 211-219.

Servicio de Medicina Interna. Hospital García Orcoyen. Estella (Navarra).

Aceptado para su publicación el 24 de marzo de 2004.

Correspondencia:

Carmen Marina López de Fez
Travesía de Acella 5, esc. izda, 3 A
31008 Pamplona
e-mail: trubiove@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica cuya prevalencia va en aumento por lo que su prevención es un reto importante en salud pública. Se define como un exceso de peso corporal a expensas de acúmulo de tejido adiposo¹. Desde el punto de vista antropométrico, la fórmula más empleada es el índice de masa corporal (IMC), cociente entre el peso en kilogramos y la talla en metros al cuadrado. Un valor superior a 30, es indicativo de obesidad. En la actualidad se considera el índice cintura cadera (ICC), más fiable que el IMC para el cálculo del riesgo cardiovascular. Cuando es mayor de 1 en varones ó 0,88 en mujeres, indica un aumento de este riesgo. En el estudio Framingham, el 70% de los casos de hipertensión (HTA) en el hombre y 61% en mujeres, son atribuibles a exceso de adiposidad, con aumento promedio de presión sistólica de 4,5 mmHg por cada 5 kg de aumento de peso².

La relación de la HTA con factores ambientales y sociales, así como mecanismos endocrinos, genéticos y metabólicos es manifiesta³. Éstos son: distribución de la grasa corporal, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, activación simpática, efectos renales debido al aumento de las concentraciones de aldosterona por mayor actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), retención de sodio, expansión volumétrica con aumento de resistencia vascular periférica debido a alteraciones en la vasodilatación, concentraciones de leptina y adiponectina, factores hemodinámicos y predisposición genética.

Tabla 1. Mecanismos propuestos por los que la resistencia insulínica y/o la hiperinulinemia inducen aumento de la PA*.

Mecanismo	Efecto
Aumento de la reabsorción renal de Na y agua.	Mayor sensibilidad de la PA a la ingesta dietética de sal.
Aumento de las respuestas presoras y de aldosterona a la angiotensina II.	Alteración del transporte de membrana de electrolitos.
Mayor acumulación intracelular de calcio.	Estimulación de los factores crecimiento (m. esquelético).
Estimulación de la actividad nerviosa simpática.	Menor síntesis de PG vasodilatadoras.
Alteración en vasodilatación.	↑ Secreción de endotelina.

*La resistencia a la insulina puede ser responsable, al menos en parte, de la alteración en la excreción de (Na) que se observa en las personas obesas: aumenta el sodio intracelular y produce hipovolemia, actuando a nivel de dos bombas, la ATPasa Na-K, y el antiporter Na-H+.

DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL

La obesidad localizada preferentemente en el hemicuerpo superior se asocia a un aumento de morbi-mortalidad cardiovascular y mayor incidencia de enfermedades tales como diabetes mellitus (DM), HTA, dislipemia, patología de la vesícula biliar y neoplasias³⁻⁵.

Algunos investigadores encuentran que la prevalencia de HTA en obesidad es mayor de la que cabría esperar por el incremento de IMC *per se*. Otros, sin embargo, describen cambios en la presión arterial similares según incremento de IMC, grado de obesidad superior y niveles de insulina en ayunas⁶.

RESISTENCIA A LA INSULINA/HIPERINSULINEMIA

Los niveles de insulina sérica en pacientes obesos, hipertensos o no, son mayores frente a individuos sanos y se asocia a cambios en el metabolismo de las grasas⁷. La obesidad en el hemicuerpo superior se relaciona con concentraciones de insulina altas en ayunas y tras la administración de glucosa, y con aumento en la incidencia de DM tipo 2. Ello se debe a la acumulación de células abdominales lipolíticas hiperactivas que liberan cantidades de ácidos grasos libres hacia la vena porta, incrementando la síntesis de triglicéridos e inhibiendo la captación de insulina, con aparición de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia⁷. Son varios los niveles de actuación sobre la presión arterial⁷⁻¹⁰ (Tabla 1). Entre otros se incluyen:

Efecto estimulador del simpático. La inyección de dosis progresivamente mayores de insulina provoca un incremento dosis-dependiente de los niveles de norepinefrina (NE) circulante con aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Otra hipótesis recaería sobre una situación de resistencia insulínica localizada básicamente a nivel del músculo estriado, que condicionaría, hipertrofia vascular vía receptor α y un aumento de la conversión de fibras musculares hacia tipo 2b, las cuales muestran un mayor nivel de resistencia insulínica, perpetuándose así el daño sobre las resistencias periféricas (Fig. 1).

Efecto retenedor de NA a nivel renal. Disminuye la excreción de Na.

Alteraciones sobre metabolismo lipídico. Aumento de VLDL, colesterol total y triglicéridos con disminución de HDL.

Efecto en el transportador catiónico de membrana. Estimulación de la bomba Na^+/H^+ , disminución de la actividad Na^+/K^+ ATPasa y del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}_2^+$ con aumento de Ca_2^+ intracelular.

Efectos en pared vascular. Incrementa resistencias periféricas.

SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

El aumento de la actividad simpática es un mecanismo de inicio y mantenimiento de la presión arterial. De hecho, la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) produce hipertrofia ventricular izquierda

(HVI) y contribuye a la génesis de arritmias ventriculares y, con ello, muerte súbita.

La acción vasoconstrictora del SNS en vasos de músculo esquelético reduce la absorción de glucosa por el músculo, favoreciendo la resistencia insulínica e hiperinsulinemia^{3,20,21}.

La HTA surge de las interacciones de, al menos, cuatro mecanismos, siendo el más obvio, la activación del SNS²² (Fig. 2). Sin embargo, la hiperactividad simpática no sólo obedece a la hiperinsulinemia inducida por obesidad, sino también a un efecto directo de la mayor ingesta calórica. En pacientes obesos normotensos, el tono simpático renal está aumentado al doble pero los niveles de NE corresponden al 50% del normal. Por otro lado, en pacientes obesos e hipertensos existe un aumento de NE en riñón, con niveles en corazón doble respecto a los de un paciente obeso normotenso y 25% mayor a los de un voluntario sano. La actividad simpática muscular en individuos obesos es mayor sean o no hipertensos^{22,23}, de lo que se deduce que es condición necesaria pero no suficiente. La clave está en la capacidad adaptativa del SNS a nivel cardíaco. Por otro lado, la insulina en individuos con normopeso induce vasodilatación en el músculo esquelético, sin embargo, en obesos hay escasa respuesta del flujo sanguíneo a la insulina, debido en parte, a una mayor sensibilidad presora a la noradrenalina¹⁷.

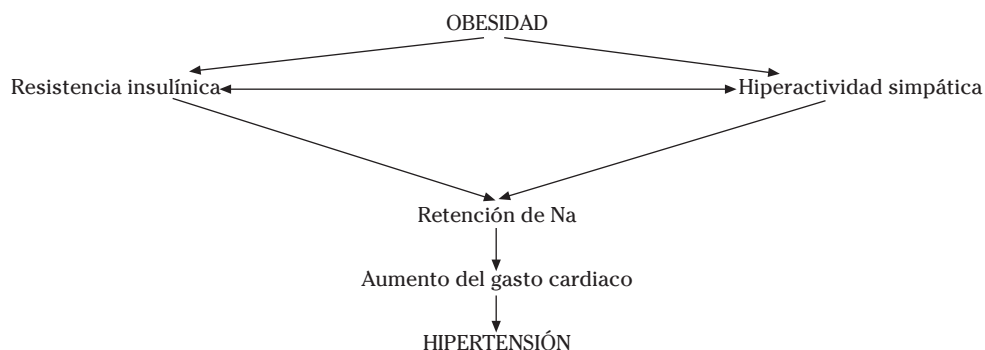


Figura 1. Esquema sencillo de mecanismo de aparición de HTA en obesidad.

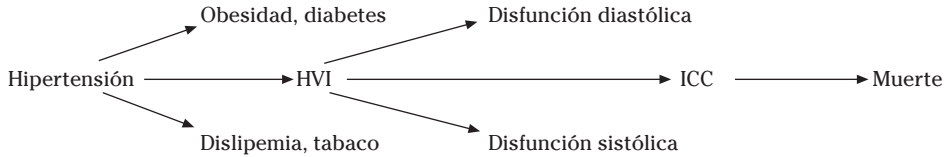


Figura 2. Mecanismos productores de HTA.

RAAS: incremento de las concentraciones séricas de aldosterona

El RAAS es un determinante el tono del glomérulo renal eferente y de la reabsorción tubular de Na, participando de efectos vasoconstrictores y de la homeostasis del volumen líquido extracelular. La obesidad se asocia a un aumento de los niveles de aldosterona y alteración de la relación angiotensina II- aldosterona, con mayor actividad del RAAS³, aumentando la cantidad corporal de Na y agua, y por tanto favoreciendo el aumento de la PA en obesos. Las concentraciones de renina disminuyen progresivamente con la obesidad, e inversamente, las concentraciones de aldosterona en obesos son mayores que en no obesos.

Estudios realizados con el fin de investigar la relación entre variantes genéticas de la enzima convertidora de angiotensina con la PA y con la estructura y función del ventrículo izquierdo (VI) en jóvenes obesos, objetivaron que los pacientes homocigotos para el alelo D presentan un riesgo mayor de desarrollar HTA, alteración estructural y disfunción VI; por lo que deben ser considerados como candidatos de padecer enfermedad cardiovascular²⁴.

EFECTOS DE HIPERTENSIÓN Y OBESIDAD EN LA FUNCIÓN DEL ENDOTELIO

La obesidad y la HTA se asocian a disfunción endotelial. El óxido nítrico (NO) es el vasodilatador endógeno más potente. Interviene en la regulación del tono vascular, inhibición de la agregación y adhesión plaquetar e inhibe la proliferación de células musculares²⁵.

Estudios llevados a cabo en pacientes hipertensos, han mostrado que presenta una alteración de la respuesta vasodilata-

dora a los estimulantes del NO, pudiendo deberse a una reducción en su síntesis²⁶⁻²⁸, sin estar relacionado en exclusiva a una menor disponibilidad de sustrato²⁹, debido a una mayor descomposición del NO por superóxido³⁰ o por la inhibición por sustancias ciclooxygenasa dependientes³¹.

SENSIBILIDAD AL SODIO Y VOLUMEN PLASMÁTICO^{1,2}

Los mecanismos a través de los cuales se origina la retención de Na podrían estar en relación con los efectos combinados de la resistencia insulínica con mayor o menor grado de hiperinsulinismo⁸ y con la hiperactividad simpática. El aumento de calcio intracelular en las células musculares lisas por disminución de la ATPasa Na-K, puede dar lugar a HTA, al inducir incremento del tono muscular y la resistencia periférica. Algunos investigadores señalan que existe una excreción de Na normal o ligeramente elevada en individuos obesos relacionándola con la HTA asociada a la obesidad³².

LEPTINA

Es una hormona de 167 aminoácidos secretada por los adipocitos³³. Se introduce en los fluidos cerebrospinales por endocitosis, uniéndose al receptor específico hipotálamico (Ob-R), activando neuropeptidos, provocando pérdida de apetito, disminuyendo el tejido graso y el peso del individuo^{3,33-35}. El nivel de leptina en individuos normales se encuentra entre 5-15 µg/ml, siendo mayor en obesos.

El gen Ob-R controla la expresión de varias alternativas. El Ob-Rb es el receptor mayor, con un dominio transmembrana y otro intracelular con radical carboxilo. Los Ob-Ra, Ob-Rc y Ob-Rd son receptores prematuros con un corto tallo intracelular que

facilitan el paso de leptina al cerebro. El Ob-Re es un receptor proteico que carece de dominio transmembrana y se comporta como receptor soluble que se une e inactiva la leptina circulante.

La leptina actúa a diferentes niveles en el sistema cardiovascular y renal, aumentando la descarga simpática, insulino-resistencia y la excreción de sodio y agua^{2,3,19}. Son contradictorios los resultados obtenidos de la relación que puede existir entre leptina-obesidad y leptina-insulinemia. En estudios con animales experimentales obesos se observan concentraciones bajas de leptina y de sus receptores. En humanos, el déficit de leptina sería, con más probabilidad, secundario a una alteración en su receptor^{33,36}. Además, tiene un efecto estimulador en la secreción de gonadotropinas e insulina, y tanto la hiperinsulinemia como los glucocorticoides poseen, a su vez, un efecto estimulador de la secreción de leptina. Para conocer el papel de la leptina en los mecanismos que nos ocupan, algunos estudios centran la relación entre presión arterial, IMC, actividad de SNS, resistencia insulínica y leptina. Se objetiva una interacción diferente dependiendo del sexo: la leptina y la resistencia insulínica producen un aumento de la TA por aumento de actividad del SNS en mujeres, pero no así en hombres³⁷. Sin embargo, otros han propuesto que no existe tal relación. Para complicar más esta relación, la administración de leptina produce dos efectos distintos: a largo plazo puede incrementar la actividad simpática con efectos vasopresores, mientras que la administración directa en las arterias renales puede inducir natriuresis con retención de Na y por tanto, efecto antivasopresor³. Son necesarios más estudios para evidenciar el papel que desempeña la leptina en la HTA.

ADIPONECTINA

Actualmente, crece la evidencia de que el tejido adiposo *per se* es un órgano endocrino que secreta sustancias biológicamente activas. La adiponectina es una proteína de reciente descubrimiento secretada por este tejido. Inhibe en la forma inicial las lesiones arterioscleróticas, dismi-

nuyendo la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, etc.). Sus niveles son menores en pacientes obesos que en no obesos, en hombres que en mujeres y mayores en pacientes con enfermedad coronaria y DM tipo 2. La reducción de peso en pacientes obesos se sigue de un aumento de la concentración de adiponectina. Existe una relación inversa entre niveles de esta proteína y la tensión arterial y también en términos de filtrado glomerular. El mecanismo por el cual se produce descenso de adiponectina es desconocido. Una explicación podría ser el aumento de la actividad del SNS. Existe también relación inversa con niveles de triglicéridos y con la aparición DM tipo 2. En la resistencia insulínica y en la patogénesis de la arteriosclerosis se evidencia un descenso de sus niveles³⁸⁻⁴².

FACTORES HEMODINÁMICOS

En los individuos obesos, el gasto cardíaco, la volemia central y total y el volumen sistólico son mayores que en no obesos⁴¹. El gasto cardíaco es proporcional al incremento de la masa corporal y puede ser razón principal de aumento de PA³². Por otro lado, en los pacientes obesos, nos encontramos con un estado protrombótico, secundario al estasis venoso y disminución de la actividad física entre otros, que contribuye al aumento de la PA.

FACTORES GENÉTICOS

Esta consideración se deriva del hecho de que la obesidad central-superior se debe en parte a una predisposición genética, y que en gemelos adultos existe una concordancia en cuanto a HTA, DM y obesidad. Sin embargo, no siempre se evidencia HTA en la obesidad, por lo que deben existir estos factores genéticos^{33,43-45}. Antecedentes familiares de HTA y obesidad son factores de riesgo de HTA.

El TGF- β , codificado genéticamente, es una citoquina multifuncional que regula el crecimiento, la diferenciación y la producción de matriz celular⁴³. Se segrega por monocitos, células endoteliales y musculares de la pared del vaso. Se asocia a otras patologías como cáncer, arteriosclerosis y enfermedades fibróticas. En pacientes

hipertensos, se ha demostrado un aumento de dicha proteína. Más aún, los niveles de esta proteína son mayores en pacientes hipertensos con aumento de IMC, frente a IMC normal. Pueden influir en la expresión de TGF- β los polimorfismos en DNA TGF- β 1 y la actividad de angiotensina-II siendo un mediador del daño producido por esta en la HTA. Algunos científicos incluyen que existe asociación con las consecuencias a largo plazo de HTA, como son la HVI, el remodelado vascular y la enfermedad renal. Existe relación entre leptina y TGF- β 1, ya que se ha demostrado que la leptina estimula la expresión por células del glomérulo renal de TGF- β 1 y los receptores tipo II en el mesangio.

Sistema cardiovascular

Varios estudios relacionan la obesidad con insulino y leptino resistencia, que supone una inhibición de la actividad del péptido natriurético, retención de Na, expansión de volumen cardio-pulmonar y del gasto cardíaco. Se producen cambios en el metabolismo de cationes con la consiguiente adaptación del corazón mediante HVI concéntrica-excéntrica⁴⁶ (Fig. 3).

Daño renal

Los riñones del obeso están cubiertos por una capa de grasa que penetra en el hilio renal rodeando la médula³, originando un aumento del depósito de células intersticiales y de la matriz extracelular entre los túbulos, que induce un aumento de la presión hidrostática intersticial y de la reabsorción tubular de Na. Las consecuencias son un aumento de flujo renal, filtrado glomerular (FG) y albuminuria, con posibilidad de daño renal.

TRATAMIENTO DEL OBESO HIPERTENSO

Es fácil asumir, que una corrección del sobrepeso, será beneficioso en la reducción de cifras de tensión arterial. Para ello existen medidas no farmacológicas y farmacológicas.

Medidas no farmacológicas

Son medidas no farmacológicas: dieta baja en grasa, pobre en sal, moderada en hidratos de carbono y rica en fibra; ejercicio aeróbico y disminución de ingesta de alcohol, entre otras.

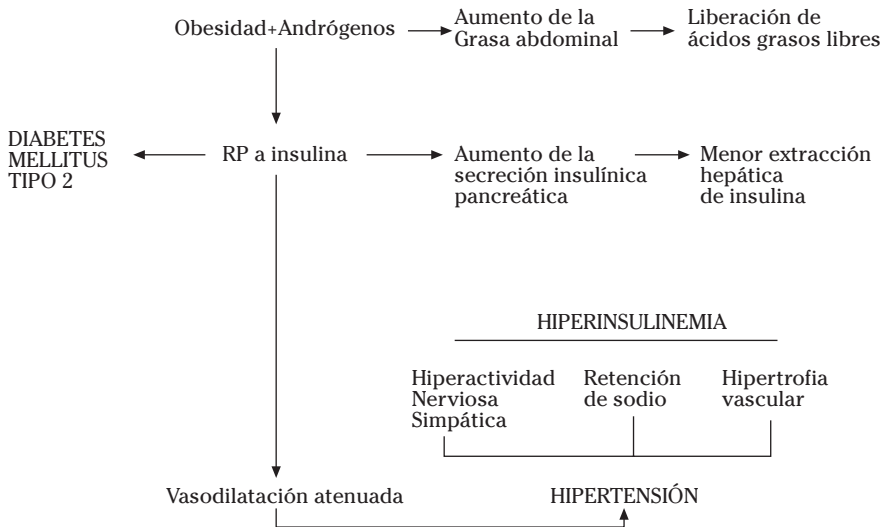


Figura 3. Hipertensión y fallo cardíaco.

Medidas farmacológicas

Desde la introducción de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)⁴⁷ en el tratamiento antihipertensivo se pudo observar un efecto potenciado en la terapéutica hipoglucemiante. Además, los IECA tienen un efecto bloqueante de la actividad simpática, y por supuesto, de la generación de angiotensina II, con la consiguiente vasodilatación que condiciona, sobre todo a nivel de músculo estriado, efectos positivos sobre la utilización de la glucosa. Los antagonistas de receptores de angiotensina II, han demostrado igualmente ser fármacos eficaces en el control de la HTA en estos pacientes, al inhibir el eje RAAS a diferentes niveles. De hecho, estudios recientes, aconsejan su uso combinado.

Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la HTA del paciente obeso, son los diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes y calcioantagonistas. Los diuréticos, especialmente tiazidas, son fármacos principalmente prescritos para el control de los edemas y clínica asociada de insuficiencia cardiaca. Los betabloqueantes, disminuyen la frecuencia cardiaca y el gasto miocárdico, por lo que son fármacos que pueden utilizarse en enfermos seleccionados. Sin embargo, dados sus efectos colaterales y la existencia de otras patologías asociadas (EPOC, diabetes...) en estos pacientes, su uso queda en segundo plano. Los alfabloqueantes son utilizados en pacientes varones con problemas prostáticos. Los calcioantagonistas son útiles en pacientes de edad avanzada. Todos estos fármacos, en la práctica habitual, son utilizados en combinación.

CONCLUSIONES

Se han expuesto los posibles mecanismos de HTA en obesidad conocidos en la actualidad, dejando puertas abiertas a nuevas investigaciones. Se asume de manera general que la obesidad juega un importante papel en la patogénesis de la HTA.

Los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la HTA inducida por la obesidad son: resistencia insulínica, hiperinsulinemia, aumento de la actividad adrenérgi-

ca y concentraciones de aldosterona, retención de sodio y de agua. Existe un incremento del gasto cardiaco, con respuesta de hipertrofia excéntrica-concéntrica, por parte del ventrículo, que predisponen a fallo cardiaco. La afectación renal puede desarrollar glomeruloesclerosis y fallo renal.

La pérdida ponderal se asocia con una caída de presión arterial, tanto en normotensos como en hipertensos. En los obesos hipertensos, la presión empieza a descender antes de obtener el peso ideal.

Los IECA y/o los ARA II son fármacos de primera elección por su efecto beneficioso sobre la resistencia insulínica y actividad simpática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (WHO Report, 1998).
2. ZHANG R, REISIN E. Obesity-hypertension: the effects on cardiovascular and renal system. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1308-1314.
3. KANNEL WD, ANDERSON K, WILSON PWF. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1154-1158.
4. MARTINS D, TAREEN N, PAN D, NORRIS K. The relationship between body mass index and pulse pressure in older adults with isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 538-543.
5. POULIOT MC, DÉPRES J-P, LEMIEUX S, MOORJANI S, TREMBLAY A, NADEAU A et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 46-468.
6. SCHMIDT MI, WATSON RL, DUNCAN BB, METCLAF P, BRANCATI FL, SHARRETT AR et al. Clustering of dyslipemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central overall obesity in a general population. *Metabolism* 1996; 45: 699-706.
7. VERA O, VELASCO M, CARBALLO J, FLORES E, ESPINOZA M, DE LA PARTE M et al. Insulinemia: relationship with obesity and high blood pressure. *Am J Hypertens* 2002; 15: A187.
8. LANSBERG L. Diet, obesity and hypertension: A hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptative thermogenesis. *Q J Med* 1986; 61: 1081-1090.

9. GUPTA AK, CLARK RV, KIRCHNER KA. Effects of insulin on renal sodium excretion. *Hypertension* 1992; 19 (Suppl 1): 178-182.
10. SHARMA AM, SCHORR U, DISTLER A. Insulin resistance in young salt-sensitive normotensive subjects. *Hypertension* 1993; 25: 384-390.
11. ROCCHINI AP, MOOREHEAD C, DEREMER S, GOODFRIEND TL, BALL DL. Hyperinsulinemia and the aldosterona and pressor responses to angiotensina II. *Hypertension* 1990; 15: 861-866.
12. BARBAGALLO M, GUPTA RK, RESNICK L. Independent effects of hiperinsulinemia and hyperglycemia on intracellular sodium in normal human red cell. *Am J Hypertens* 1993, 6: 264-267.
13. PONTREMOLI R, ZAVARONI I, MAZZA S, BATTEZZATI M, MASSARINO F, TIXIANELLO A *et al*. Changes in blood pressure, plasma trygliceride and aldosterone concentration, and red cell cation concentration in patients with hiperinsulinemia. *Am J Hypertens* 1991; 4: 159-163.
14. AVIV A. The role of Ca²⁺, protein kinase and the Na⁺-H⁺ antiporter in the development of hypertension and insulin resistance. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1049-1063.
15. BORNFELDT KE, ARNQUIST HJ, CAPRON L. In vivo proliferation of rat vascular smooth muscle in relation to diabetes mellitus insulin-like growthfactor I and insulin. *Diabetologia* 1992; 35: 104-108.
16. LEMBO G, NAPOLI R, CAPALDO B, RENDINA V, IACCARINO V, VOLPE M *et al*. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal of patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1992; 29: 111-114.
17. AXEROL L. Insulin, prostaglandins, and the pathogenesis of hypertension. *Diabetes* 1991; 40: 1223-1227.
18. BARON AD, BRECHTEL-HOOK G, JOHNSON A, FINEBERG N, HENRY DP, STEINBERG HO. Interactions between insulin and norepinephrine on blood pressure and insulin sensitivity. *J Clin Invest* 1994; 93: 2453-2462.
19. HU RM, LEVIN ER, PEDRAM A, FRANK HJL. Insulin stimulates production and secretion of endothelium from bovine endothelial cells. *Diabetes* 1993; 42: 351-358.
20. ESLER M. The sympathetic system and hipertensión. *Am J Hypertens* 2000; 13: S99-105.
21. ESLER M. Sympatheic nervus system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J hypertens* 2001; 14: A264.
22. GRASSI G, SERAVALLE G, CATTANEO BM, BOLLA GB, LANFRANCHI A, COLOMBO M *et al*. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 560-563.
23. AGAPITOV A, CORREIA M, SURKEY C, BRENZ T, HAYNES W. Sympathetic control of vascular tone in obese humans. *Am J Hypertens* 2001; 14 (Suppl 1): A23.
24. DI CHIARA T, DURO G, PARRINELLO G, PATERNA S, DI FIORE R, SEAGLIONE R *et al*. Angiotensin converting enzyme gene polymorphisme and central obesity: relationship with blood pressure and left ventricular structure and function. *Am J Hypertens* 2001; 14 (Suppl 1): A163.
25. FHIGASHI Y, SASAKI S, NAKGAWA K, MATSUURA H, CHAYAMA K, OSHIMA T. Effect of obesity on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in normotensive individuals and patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1038-1045.
26. REES DD, PALMER RMJ, MONCDA S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proct Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3375-3378.
27. CALVER A, COLLIER J, GREEN D, VALLANCE P. Effect of acute plasma volume expansion on peripheral arteriolar tone in healthy subjects. *Clin Sci* 1992; 85: 541-547.
28. KELM M, PREIK M, HAFNER DJ, STRAUER BE. Evidence for multifactorial process involved in the impaired flow responses of nitric oxide in the hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Hypertension* 1996; 27: 346-353.
29. PANZA JA, CASINO PR, BADAN DM, QUYYUMI AA. Effect of increased availability of endothelium derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1475-1481.
30. TSCHUDI MR, MESAROS S, LUSCHER TF, MALINSKI T. Direct in situ mesasurement of nitric oxid in mesenteric resistance arteries. Increased decomposition by superoxide in hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 32-35.
31. TADDEI S, VIRDIS A, GHIADONI L, MAGAGNA A, SALVETTI A. Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 274-279.
32. HALL J, BRANDS M, DIXON W, SMITH MJ. Obesity-induced hypertension: renal function and system hemodynamic. *Hypertension* 1993, 22: 292-299.
33. RÖNNEMAA M, KARONEN S-L, RISSANEN A, KOSKENVUO M, KOIVISTO VA. Relation between plasma leptin levels and measures of body fat in

- identical twins discordant for obesity. *Am Intern Med* 1995; 126: 26-31.
34. KAZUSHI T, ICHIRO N. Leptin and membrane fluidity of erythrocytes in essential hypertension: an electron paramagnetic resonance investigation. *Am J Hypertens* 2004; 17: 375-379.
 35. XUEQUIN J, NOBORU F, JINZI S, HIROTO T, YIMU L, KATSUO K et al. Effects of leptin on endothelial function with Ob-Rb gene transfer in Zucker fatty. *Atherosclerosis* 2003; 169: 225-233.
 36. PANKOV IUA. Are all animal and human organs and tissues endocrine in nature and are secreting peptide hormones into blood? *Vopr Med Khim* 1996; 42: 179-184.
 37. YAMAKADO M, ISHIZAKA Y, TAKAHASHI E. Clinical study on the role of leptin and insulin resistance in the pathogenesis of obesity related hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: A222.
 38. ADAMCZAC M, WICET A, FUNASHSASHI T, CHUDEK J, KOKOT F, MATSUZAWA Y. Decreased plasma adiponectin in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 72-75.
 39. SOWERA JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; 115 (Suppl 8): 37S-41S.
 40. MURAKAMI H, URA N, FURUHASHI M, HIGASHIURA K, MIURA T, SHIMAMOTO K. Role of adiponectin in insulin-resistant hypertension and arteriosclerosis. *Hypertens Res* 2003; 26: 705-710.
 41. OREN S, GROSSMAN E, FROHLICH ED. Arterial and venous compliance in obese and nonobese subjects. *Am J Cardiol* 1996; 77: 665-667.
 42. HATTORI Y, SUZUKI M, HATTORI S, KASAI K. Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelia. *Diabet* 2003; 46: 1543-1549.
 43. CARMELLI D, CARDON L, FABSITZ R. Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins: same genes or same environments. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 566-573.
 44. PORRECA E, DI FEBBO C, VITACOLONNA E, BACCANTE G, DI CASTELNUOVO A, ANGELINI A et al. Transforming growth factor-B1 levels in hypertensive patients: Association with body mass index and leptin. *Am J Hypertens* 2002; 15: 759-765.
 45. RICQUIER D. Genetic and molecular aspects of obesity: recent data. *Pathol Biol* 1999; 47: 1080-1084.
 46. TASIC I, LOVIC B, ILIC S, DJORRDEJEVIC D, LOVIC D, MILADINOVIC TN. Relationship between obesity decrease and regression of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2002; 15 (Suppl 1): A198.
 47. AMADOR N, GUIZAR JM, MALACARA JM, PÉREZ-LUQUE E, PANIAGUA R. Sympathetic activity and response to ACE inhibitor (enalapril) in normotensive obese and non-obese subjects. *Arch M Research* 2004; 35: 54-58.

