









Obesidad y enfermedad cardiovascular: de lo molecular a lo clínico

Obesity and cardiovascular disease: From the molecular to the clinical implications

 Pablo Cruz Hidalgo MD. Esp^{1*}.  Christian Morales Carrasco, Inv¹  María Valle Córdova, MD¹  Víctor Urdiales Arcos, MD¹  Cesar Quinteros Romero, MD¹  María Vázquez Verdugo, MD¹ pachyvasver@gmail.com  Carlos Sinchi Chuqui, MD¹  Jessica Samaniego Inca, MD¹

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Ecuador. Proyecto de investigación: "Epidemiología, control y prevención del síndrome metabólico en América Latina y el Caribe".

*Autor corresponsal: Pablo Cruz Hidalgo, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Ecuador. Correo electrónico: dr.pabloacruzidalgo@gmail.com

Recibido: 06/10/2021 Aceptado: 09/15/2021 Publicado: 11/10/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6437779>

RESUMEN

La obesidad es considerada la gran epidemia del siglo XXI, afectando a una proporción masiva de la población a nivel global y en todas las edades. Además, la obesidad se ve íntimamente relacionada con el desarrollo de comorbilidades como síndrome metabólico (SM), resistencia a la insulina (IR), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome de ovarios poliquísticos y enfermedades cardiovasculares (ECV). A la vez, estas últimas constituyen una segunda epidemia en paralelo, representando la primera causa de muerte a nivel mundial. En este contexto, se ha evidenciado como el incremento del tejido adiposo visceral (TAV) o ectópico producto de la obesidad y su consecuente disfunción, se ve relacionado con diferentes ECV. Así pues, un TAV disfuncional se caracteriza por la infiltración de células inmunes y un secretoma alterado que conlleva a un estado de inflamación crónica capaz de alterar el funcionamiento de otros sistemas, entre ellos, el cardiovascular. Es por ello que, en los últimos años, se ha aumentado la investigación al respecto con el fin de esclarecer con mayor facilidad la relación entre ambas entidades clínicas. El objetivo de este artículo es describir los posibles mecanismos fisiopatológicos de la obesidad y su implicación en el desarrollo de ECV, así como presentar evidencia clínica que soporte dicha asociación.

Palabras clave: Obesidad, sobrepeso, enfermedades cardiovasculares, tejido adiposo visceral, inflamación crónica.

ABSTRACT

Obesity is considered the epidemic of the 21st century, affecting a massive proportion of the global population at all ages. Moreover, obesity is intimately linked to the development of comorbidities such as metabolic syndrome, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, and cardiovascular disease (CVD). In turn, the latter constitutes a second epidemic in parallel, representing the leading cause of death worldwide. In this context, the increase in ectopic or visceral adipose tissue (VAT) and its dysfunction seen in obesity have been related to various forms of CVD. Dysfunctional CVD is characterized by the infiltration of immune cells and an altered secretome, which leads to a state of chronic inflammation that can disrupt the functioning of other organs, including the cardiovascular system. Therefore, in recent years research in this field has risen, seeking to clarify the relationship between these entities. The aim of this article is to describe the possible pathophysiologic mechanisms of obesity and their implication in the development of CVD, as well as present clinical evidence supporting this association.

Keywords: Obesity, overweight, cardiovascular disease, visceral adipose tissue, chronic inflammation.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un trastorno metabólico crónico con etiología multifactorial, caracterizado por un desbalance energético positivo que lleva a un aumento en la acumulación de grasa en el tejido adiposo (TA), principalmente en el compartimiento visceral^{1,2}. Esta enfermedad es considerada como la epidemia del siglo XXI y es que según la Organización Mundial para la Salud (OMS), para el año 2016 la obesidad afectaba aproximadamente a más del 13% de la población adulta (650 millones de individuos), mientras que más de 38.3 millones de infantes padecían sobrepeso u obesidad en el 2019³. Además, la obesidad se ve íntimamente relacionada con el desarrollo de comorbilidades como síndrome metabólico (SM), resistencia a la insulina (IR), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome de ovarios poliquísticos y enfermedades cardiovasculares (ECV)⁴.

En este sentido, la prevalencia de las ECV se ha duplicado en las últimas décadas, yendo de 271 millones en 1990 a 523 millones para el 2019⁵. Las ECV comprenden un conjunto de entidades clínicas relacionadas con el corazón y/o los vasos sanguíneos tales como la aterosclerosis, el infarto agudo al miocardio (IAM), ictus, hipertensión arterial, entre otras⁶. A su vez, las ECV son consideradas como la principal causa de muerte, representando el 32% de las muertes globales para el año 2019, de las cuales un 85% fueron relacionadas al IAM e ictus⁷.

En este contexto, se ha evidenciado como el incremento del tejido adiposo visceral (TAV) o ectópico, producto de la obesidad y su consecuente disfunción, se ve relacionado con diferentes ECV⁸. Así pues, un TAV disfuncional se caracteriza por la infiltración de células inmunes y un secretoma alterado que conlleva a un estado de inflamación crónica capaz de alterar el funcionamiento de otros sistemas, entre ellos el cardiovascular^{9,10}. Es por esto que, en los últimos años, se ha aumentado la investigación al respecto con el fin de esclarecer con mayor facilidad la relación entre ambas entidades clínicas¹¹. El objetivo de este artículo es describir los posibles mecanismos fisiopatológicos de la obesidad y su implicación en el desarrollo de ECV, así como presentar evidencia clínica que soporte dicha asociación.

Adiposidad visceral y enfermedad cardiovascular: mecanismos fisiopatológicos

En condiciones fisiológicas, el TA es un órgano endocrino funcional y dinámico que posee características anatómicas heterogéneas, y se halla distribuido por diversas partes de nuestro organismo. El TA está constituido, primordialmente, por adipocitos, los cuales se encuentran acompañados de numerosas células de estirpe inmune, fibroblastos y preadipocitos, entre otras; así como abundante matriz extracelular (ME) y una vasculatura e inervación particular^{12,13}. Este microambiente trabaja en constante sincronía para un correcto funcionamiento y señalización con otros tejidos a través de ciertas hormonas, adipocinas, factores de crecimiento y quimiocinas¹⁴. Además, el TA blanco posee como una de sus funciones principales el almacenamiento de energía en forma de ácidos grasos (AG) y el control de la homeostasis del metabolismo del organismo¹⁵.

Ahora bien, bajo estados obesogénicos asociados a un estado hipercalórico o de sobrenutrición y sedentarismo, ocurre mayor acumulación de grasa en el TA blanco, esencialmente en depósitos viscerales e intratorácicos^{16,17}. Dicha acumulación de AG en los adipocitos conlleva a su hipertrofia lo que, a la larga, promovería una disminución en el flujo sanguíneo de la zona, menor difusión de oxígeno e hipoxia tisular. Consecuentemente, se produce un aumento en el estrés oxidativo y en la transcripción del factor inducible por hipoxia 1 α (HIF1 α) y factor nuclear kappa B (NF- κ B). Estos promueven la expresión de genes de adipocinas, quimiocinas y factores de crecimiento relacionados a un secretoma proinflamatorio característico de pacientes obesos¹⁸.

Bajo esta premisa, el TA disfuncional y el cambio en su secretoma instala un estado de inflamación de bajo grado que promueve un incremento en la infiltración y polarización de macrófagos M1 y otras células del sistema inmune. A la vez, estas exacerban el estado inflamatorio sistémico al producir un aumento en la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)-6, IL-12, IL-1 β , entre otras¹⁹⁻²¹. Aunado a ello, el TAV de pacientes obesos se caracteriza por fibrosis²², angiogénesis alterada²³ y la disfunción endotelial²⁴, empeorando de esta manera el estado de hipoxia, inflamación y necrosis del tejido.

Por otro lado, el estado hipóxico del TAV inclina la balanza hacia una actividad lipolítica, ya sea por alteraciones en la señalización y sensibilidad de la insulina producto de la meta-inflamación²⁵, o por una disminución en su captación por los adipocitos²⁶. Dichos fenómenos generan una elevación de AG libres que exacerban el estado proinflamatorio y provocan alteraciones en el funcionamiento del sistema cardiovascular²⁵.

En este sentido, se ha establecido a la obesidad como punto de partida de diversas ECV como la aterosclerosis, un proceso patológico inflamatorio representado por la formación de placa ateromatosa y oclusión o estenosis de vasos sanguíneos²⁷. Esto puede conllevar a manifestaciones clínicas graves como ictus e IAM²⁸. Cabe mencionar que el estrés oxidativo y estado proinflamatorio sistémico característico de la obesidad, así como los altos niveles de AG libres y la IR, se ven implicados en la fisiopatología de la aterosclerosis²⁹. Estos factores pueden ocasionar disfunción endotelial, iniciando la cascada proaterogénica para la formación de la placa³⁰.

Del mismo modo, la leptina es una hormona secretada por el TA que se va ha visto relacionada con la aterosclerosis³¹. La secreción de la leptina es proporcional al nivel de acumulación de energía, por lo que pacientes obesos presentan niveles elevados de la misma³². Así pues, se ha descrito que la leptina induce estrés oxidativo en las células endoteliales, promoviendo la oxidación de AG y la síntesis de la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1). Esto facilita la infiltración de los macrófagos al endotelio vascular con la subsecuente formación de células espumosas, un sello característico de la enfermedad³³⁻³⁵.

Además, es importante resaltar que los niveles de adiponectina, una adipocina del TA con propiedades antiinflamatorias

y cardioprotectoras, se ven disminuidos en la obesidad³⁶. Estudios experimentales evidencian que bajos niveles de adiponectina pueden alterar la producción de óxido nítrico (NO) y la fosforilación de óxido nítrico sintasas endoteliales (eNOS), lo que se encuentra íntimamente relacionado con disfunción endotelial³⁷. La hipoadiponectinemia también podría disminuir la activación de la señalización de la vía PPAR γ , la cual confiere protección contra la hipertrofia miocárdica y el remodelado cardíaco³⁸.

Por el contrario, las citocinas proinflamatorias liberadas por el TAV disfuncional como TNF- α y IL-6 pueden ocasionar fibrosis miocárdica, lo que incrementa la rigidez miocárdica y, por ende, podría conllevar a insuficiencia cardíaca^{39,40,41}. Además, la acumulación de grasa intratorácica puede facilitar la producción de metabolitos tóxicos como la ceramida y el diacilglicerol, lo cual promovería la apoptosis de las células miocárdicas^{42,43}. Aunado a ello, la fibrosis miocárdica y la acumulación de grasa intratorácica contribuyen con el desarrollo de arritmias cardíacas⁴⁴.

Por otro lado, la obesidad se ha asociado con el desarrollo de hipertensión arterial. En primer lugar, la disfunción endotelial causada por los mecanismos inflamatorios sistémicos de la obesidad puede ser el punto de partida de la hipertensión esencial⁴⁵. De igual forma, el exceso de peso se acompaña de cambios hemodinámicos que, ocasionalmente, contribuyen al desarrollo de hipertensión y otras alteraciones cardiovasculares como hipertrofia ventricular⁴⁶. Asimismo, la obesidad promueve un incremento en la actividad del sistema simpático mediante el aumento de la sensibilización vascular adrenérgica relacionada con los AG libres circulantes, lo cual puede elevar el tono adrenérgico y, por ende, la presión arterial⁴⁷.

Del mismo modo, los cambios estructurales y funcionales del TA en obesos ocasionan la sobreestimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), induciendo un aumento en la vasoconstricción periférica, retención de Na⁺ y líquido, y aumento de la actividad simpática. Estos mecanismos convergen para incrementar significativamente las cifras de presión arterial⁴⁸. Adicionalmente, alteraciones del SRAA se relacionan con fibrosis cardíaca⁴⁹, formación de trombos⁵⁰ y disfunción endotelial⁵¹.

Evidencia clínica: impacto de la obesidad en el riesgo cardiovascular y enfermedades cardiovasculares

En los últimos años, se ha desarrollado una abundante cantidad de estudios clínicos y epidemiológicos que avalan la estrecha relación entre la obesidad y las ECV⁵². En este sentido, el Framingham Heart Study buscaba evaluar la relación entre el sobrepeso, riesgo cardiovascular y enfermedad vascular en 5209 personas de 35-75 años de edad. Al evaluar los resultados obtenidos, los autores reportaron que el riesgo relativo (RR) ajustado a la edad determinó una alta asociación entre la hipertensión arterial y sobrepeso en ambos sexos (hombres: RR, 1.46; mujeres: RR, 1.75). Por otro lado, el RR de ECV fue mayor en individuos con sobrepeso (hombres: RR, 1.21; mujeres: RR, 1.20) y obesidad (hombres: RR, 1.46; mujeres: RR, 1.64). A su vez, se evidenció

que individuos con índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m² presentaban riesgo de desarrollar hipertensión, angina de pecho y enfermedad coronaria⁵³.

Otros estudios han obtenido resultados similares⁵⁴⁻⁵⁶, observándose que a medida que el IMC aumenta, existe un mayor riesgo de eventos cardiovasculares graves como IAM⁵⁷. Asimismo, la grasa visceral y el IMC elevado se relacionan con aterosclerosis coronaria subclínica⁵⁸. Más allá de esto, el IMC se ha asociado con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, evidenciándose que los sujetos obesos duplican el riesgo a desarrollar dicha patología, siendo las mujeres el grupo más afectado⁵⁹. Por otro lado, Akil y col.⁶⁰ observaron que la obesidad se asociaba moderadamente al desarrollo de ictus y fuertemente con la hipertensión arterial. Además, varios estudios reportan que algunas comorbilidades de la obesidad como el SM y la IR figuran como factores de riesgo para enfermedad coronaria^{61,62}.

En lo concerniente a parámetros metabólicos de la obesidad relacionados con las ECV, un estudio realizado por Singh y col.⁶³ consiguió que en sujetos obesos los niveles de leptina, IMC y circunferencia abdominal se encontraban elevados. Dichos parámetros se correlacionaron positivamente con un mayor grosor de la túnica íntima-media arterial, siendo esta una de las principales características de la aterosclerosis. A su vez, un estudio caso-control que incluyó 300 individuos (150 controles sanos y 150 casos con enfermedad coronaria), evidenció que aquellos con enfermedad coronaria presentaban niveles superiores de leptina, lo cual se correlacionó con mayor número de vasos coronarios afectados. Por el contrario, los casos exhibieron niveles significativamente menores de adiponectina en plasma. Cabe destacar que la adiponectina se correlacionó negativamente con el número de vasos afectados⁶⁴, lo cual podría explicar la relación entre enfermedad coronaria y bajos niveles de la misma. En concordancia, Kozakova y col.⁶⁵ reportaron que niveles bajos de adiponectina se correlacionan positivamente con hipertrofia ventricular izquierda.

Del mismo modo, un acervo importante de evidencia clínica soporta el rol de las citocinas proinflamatorias en las ECV. De hecho, Ridker y col.⁶⁶ demostraron que los niveles de TNF- α , una de las principales citocinas proinflamatorias en la obesidad, se encontraban elevados en pacientes post-isquemia cardíaca. A su vez, se han identificado altos niveles de TNF- α en pacientes con hiperactividad del SRAA e insuficiencia cardíaca crónica³⁹. De igual manera, un estudio prospectivo y meta-análisis reportó que citocinas como TNF- α , IL-6, IL-8 y otros componentes del secretoma alterado de TAV se asocian con el desarrollo de enfermedad coronaria, independientemente de otros factores de riesgo⁶⁷. Además, estudios relacionan altos niveles de TNF- α y IL-6 con ictus isquémicos, tromboembolismo venoso⁶⁸, fibrilación atrial⁶⁹ y disfunción ventricular izquierda⁷⁰.

CONCLUSIONES

En definitiva, la obesidad es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por un incremento en la adiposidad visceral. En este contexto, el TAV de pacientes obesos presenta un secretoma alterado capaz de interrumpir el correcto funcionamiento del sistema cardiovascular. Numerosos mecanismos explican cómo la inflamación sistémica de bajo grado de la obesidad puede promover procesos cardiopatogénicos como disfunción endotelial, aterosclerosis, fibrosis cardíaca, hipertensión arterial, entre otros. A su vez, evidencia clínica sustenta cómo estas alteraciones se vinculan con mayor riesgo cardiovascular y la presentación de entidades clínicas graves como el IAM, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad coronaria y el ictus. En vista de ello, se debe promover investigación en este campo, con el fin de establecer estrategias terapéuticas eficaces para combatir esta problemática.

REFERENCIAS

1. Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Radiol.* octubre de 2012;37(5):730-2.
2. Oussaada SM, van Galen KA, Cooman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, van Haelst MM, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism.* marzo de 2019;92:26-36.
3. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2021 [citado 20 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long term weight management. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners.* octubre de 2017;29(S1):S3-14.
5. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology.* diciembre de 2020;76(25):2982-3021.
6. Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovascular Disease.* enero de 2017;6:204800401668721.
7. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2021 [citado 20 de julio de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
8. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després J-P, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 25 de mayo de 2021;143(21):e984-1010.
9. Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Kotani K, Tokunaga K. Pathophysiology and Pathogenesis of Visceral Fat Obesity. *Obesity Research.* septiembre de 1995;3(S2):187s-94s.
10. Oikonomou EK, Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol.* febrero de 2019;16(2):83-99.
11. Tran K-V, Majka J, Sanghai S, Sardana M, Lessard D, Milstone Z, et al. Micro-RNAs Are Related to Epicardial Adipose Tissue in Participants With Atrial Fibrillation: Data From the MiRhythm Study. *Front Cardiovasc Med.* 14 de agosto de 2019;6:115.
12. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Disease Models & Mechanisms.* 1 de septiembre de 2012;5(5):588-94.
13. Mariman ECM, Wang P. Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity. *Cell Mol Life Sci.* abril de 2010;67(8):1277-92.
14. Romacho T, Elsen M, Röhrborn D, Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol.* abril de 2014;210(4):733-53.
15. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *aoms.* 2013;2:191-200.
16. Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE. The cell biology of fat expansion. *Journal of Cell Biology.* 2 de marzo de 2015;208(5):501-12.
17. Costa RM, Neves KB, Tostes RC, Lobato NS. Perivascular Adipose Tissue as a Relevant Fat Depot for Cardiovascular Risk in Obesity. *Front Physiol.* 21 de marzo de 2018;9:253.
18. Trayhurn P. Hypoxia and Adipose Tissue Function and Dysfunction in Obesity. *Physiological Reviews.* enero de 2013;93(1):1-21.
19. Cildir G, Akıncılar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends in Molecular Medicine.* agosto de 2013;19(8):487-500.
20. Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovascular Research.* 1 de julio de 2017;113(9):1009-23.
21. Kratz M, Coats BR, Hisert KB, Hagman D, Mutskov V, Peris E, et al. Metabolic Dysfunction Drives a Mechanistically Distinct Proinflammatory Phenotype in Adipose Tissue Macrophages. *Cell Metabolism.* octubre de 2014;20(4):614-25.
22. DeBari MK, Abbott RD. Adipose Tissue Fibrosis: Mechanisms, Models, and Importance. *IJMS.* 21 de agosto de 2020;21(17):6030.
23. Nijhawans P, Behl T, Bhardwaj S. Angiogenesis in obesity. *Bio-medicine & Pharmacotherapy.* junio de 2020;126:110103.
24. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seo K, Yamashita H, Hosooya Y, et al. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J Clin Invest.* 2008;118(2):710-21.
25. Arner P, Rydén M. Fatty Acids, Obesity and Insulin Resistance. *Obes Facts.* 2015;8(2):147-55.
26. Yin J, Gao Z, He Q, Zhou D, Guo Z, Ye J. Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* febrero de 2009;296(2):E333-342.
27. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *The Lancet Global Health.* 1 de mayo de 2020;8(5):e721-9.
28. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* diciembre de 2013;11(1):117.
29. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *Journal of Diabetes Research.* 4 de noviembre de 2018;2018:1-12.
30. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation.* 15 de junio de 2004;109(23_suppl_1):III-27-III-32.

31. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):47-60.
32. Martínez-Sánchez N. There and Back Again: Leptin Actions in White Adipose Tissue. *IJMS*. 21 de agosto de 2020;21(17):6039.
33. Teixeira TM, da Costa DC, Resende AC, Soulage CO, Bezerra FF, Daleprane JB. Activation of Nrf2-Antioxidant Signaling by 1,25-Dihydroxycholecalciferol Prevents Leptin-Induced Oxidative Stress and Inflammation in Human Endothelial Cells. *J Nutr*. abril de 2017;147(4):506-13.
34. Yamagishi S, Edelstein D, Du X, Kaneda Y, Guzmán M, Brownlee M. Leptin Induces Mitochondrial Superoxide Production and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression in Aortic Endothelial Cells by Increasing Fatty Acid Oxidation via Protein Kinase A. *Journal of Biological Chemistry*. enero de 2001;276(27):25096-100.
35. Yu X-H, Fu Y-C, Zhang D-W, Yin K, Tang C-K. Foam cells in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*. septiembre de 2013;424:245-52.
36. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, et al. New Insight into Adiponectin Role in Obesity and Obesity-Related Diseases. *BioMed Research International*. 2014;2014:658913.
37. Cao Y, Tao L, Yuan Y, Jiao X, Lau WB, Wang Y, et al. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. marzo de 2009;46(3):413-9.
38. Amin RH, Mathews ST, Alli A, Leff T. Endogenously produced adiponectin protects cardiomyocytes from hypertrophy by a PPAR γ -dependent autocrine mechanism. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. septiembre de 2010;299(3):H690-8.
39. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 26 de julio de 1990;323(4):236-41.
40. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. julio de 2015;74(1):62-8.
41. Cavalera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Translational Research*. octubre de 2014;164(4):323-35.
42. Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A. Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. *Cardiovasc Res*. 15 de julio de 2008;79(2):279-86.
43. Smith CCT, Yellon DM. Adipocytokines, cardiovascular pathophysiology and myocardial protection. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011;129(2):206-19.
44. Asghar O, Alam U, A. Hayat S, Aghamohammadzadeh R, M. Heagerty A, A. Malik R. Obesity, Diabetes and Atrial Fibrillation; Epidemiology, Mechanisms and Interventions. *CCR*. 24 de octubre de 2012;8(4):253-64.
45. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-40.
46. Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Siddiqui MS, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *VHRM*. mayo de 2019;15:89-100.
47. Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Fatty Acids Enhance Vascular α -Adrenergic Sensitivity. *Hypertension*. abril de 1995;25(4):774-8.
48. Jiang S-Z, Lu W, Zong X-F, Ruan H-Y, Liu Y. Obesity and hypertension. *Experimental and Therapeutic Medicine*. octubre de 2016;12(4):2395-9.
49. Tesch GH, Young MJ. Mineralocorticoid Receptor Signaling as a Therapeutic Target for Renal and Cardiac Fibrosis. *Front Pharmacol*. 29 de mayo de 2017;8:313.
50. Gromotowicz-Poplawska A, Marcinczyk N, Misztal T, Golaszewska A, Aleksiejczuk M, Rusak T, et al. Rapid effects of aldosterone on platelets, coagulation, and fibrinolysis lead to experimental thrombosis augmentation. *Vascular Pharmacology*. noviembre de 2019;122-123:106598.
51. Faulkner JL, Belin de Chantemèle EJ. Mineralocorticoid Receptor and Endothelial Dysfunction in Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. octubre de 2019;21(10):78.
52. Dwivedi AK, Dubey P, Cistola DP, Reddy SY. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: Updated Evidence from Meta-analysis Studies. *Curr Cardiol Rep*. abril de 2020;22(4):25.
53. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk: The Framingham Experience. *Arch Intern Med*. 9 de septiembre de 2002;162(16):1867-72.
54. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo M-V, Shamsa F. High Blood Pressure Trends in Children and Adolescents in National Surveys, 1963 to 2002. *Circulation*. 25 de septiembre de 2007;116(13):1488-96.
55. Félix-Redondo FJ, Baena-Díez JM, Grau M, Tormo MÁ, Fernández-Bergés D. Prevalencia de obesidad y riesgo cardiovascular asociado en la población general de un área de salud de Extremadura. *Estudio Hermex. Endocrinología y Nutrición*. marzo de 2012;59(3):160-8.
56. Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ, Usman MS, Shah N, Goyal A, et al. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. *JAMA Netw Open*. 16 de noviembre de 2018;1(7):e183788.
57. Das SR, Alexander KP, Chen AY, Powell-Wiley TM, Diercks DB, Peterson ED, et al. Impact of Body Weight and Extreme Obesity on the Presentation, Treatment, and In-Hospital Outcomes of 50,149 Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Results from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. diciembre de 2011;58(25):2642-50.
58. Lee S-Y, Chang H-J, Sung J, Kim KJ, Shin S, Cho I-J, et al. The impact of obesity on subclinical coronary atherosclerosis according to the risk of cardiovascular disease. *Obesity*. julio de 2014;22(7):1762-8.
59. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med*. agosto de 2002;347(5):305-13.
60. Akil L, Ahmad HA. Relationships between Obesity and Cardiovascular Diseases in Four Southern States and Colorado. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*. 2011;22(4 Suppl):61-72.
61. Pyorala K. Relationship of Glucose Tolerance and Plasma Insulin to the Incidence of Coronary Heart Disease: Results from Two Population Studies in Finland. *Diabetes Care*. 1 de marzo de 1979;2(2):131-41.

62. Rojas J, Bermúdez V, Añez R, et al. Epidemiological behavior of the metabolic syndrome in Maracaibo – Venezuela. *Síndrome Cardiometabólico*. 2013;3(2):31-42.
63. Singh S, Lohakare AC. Association of Leptin and Carotid Intima-Media Thickness in Overweight and Obese Individuals: A Cross-sectional Study. *J Assoc Physicians India*. agosto de 2020;68(8):19-23.
64. Rahmani A, Toloueitabar Y, Mohsenzadeh Y, Hemmati R, Sayehmiri K, Asadollahi K. Association between plasma leptin/adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. diciembre de 2020;20(1):474.
65. Kozakova M, Muscelli E, Flyvbjerg A, Frystyk J, Morizzo C, Palombo C, et al. Adiponectin and Left Ventricular Structure and Function in Healthy Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de julio de 2008;93(7):2811-8.
66. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of Tumor Necrosis Factor- α and Increased Risk of Recurrent Coronary Events After Myocardial Infarction. *Circulation*. 9 de mayo de 2000;101(18):2149-53.
67. Kaptoge S, Seshasai SRK, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *European Heart Journal*. 1 de marzo de 2014;35(9):578-89.
68. Yuan S, Carter P, Bruzelius M, Vithayathil M, Kar S, Mason AM, et al. Effects of tumour necrosis factor on cardiovascular disease and cancer: A two-sample Mendelian randomization study. *EBio-Medicine*. septiembre de 2020;59:102956.
69. Markousis Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, Devalaraja M, Anker SD, Cleland JG, et al. The clinical significance of interleukin 6 in heart failure: results from the BIOSTAT CHF study. *Eur J Heart Fail*. agosto de 2019;21(8):965-73.
70. Yan AT, Yan RT, Cushman M, Redheuil A, Tracy RP, Arnett DK, et al. Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *European Heart Journal*. 1 de abril de 2010;31(7):875-82.



www.revhipertension.com
www.revdiabetes.com
www.revsindrome.com
www.revistaavft.com

Indices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

SciELO

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST