

# Relación entre la masa ventricular izquierda y la presión arterial máxima de esfuerzo con las lipoproteínas plasmáticas y el síndrome metabólico en la hipertensión arterial esencial

L. Molina<sup>a,b</sup>, J. Rubiés-Prat<sup>b</sup>, R. Elosua<sup>c</sup>, S. Martín<sup>b,c</sup>, A. Goday<sup>b,d</sup> y J. Pedro-Botet<sup>b,e</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Cardiología, <sup>d</sup>Endocrinología y <sup>e</sup>Medicina Interna, Hospital del Mar. <sup>c</sup>Instituto Municipal de Investigación Médica. <sup>b</sup>Universidad Autónoma de Barcelona.

**Fundamento.** La dislipemia, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial y la hipertrofia ventricular izquierda son factores de riesgo independientes para la enfermedad cardíaca coronaria. El objetivo del presente estudio fue analizar la relación entre la masa ventricular izquierda y la presión arterial máxima de esfuerzo con las lipoproteínas plasmáticas y otros parámetros metabólicos en pacientes con hipertensión arterial esencial.

**Pacientes y método.** Se incluyeron en el estudio 32 varones no diabéticos con una edad media de 46,8 años (23-66) diagnosticados *de novo* de hipertensión arterial esencial. Se determinaron el colesterol y triglicéridos en las lipoproteínas plasmáticas, la apolipoproteína (apo) B sérica, la glucemia e insulinemia en ayunas y después de una sobrecarga oral con glucosa, la masa ventricular izquierda mediante ecocardiografía bidimensional y se realizó una prueba de esfuerzo en tapiz rodante.

**Resultados.** El índice de la masa ventricular izquierda se correlacionó con el colesterol total ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,01$ ), con el colesterol vehiculizado por las lipoproteínas de baja densidad ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ), con la apo B ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ) y con la presión arterial sistólica máxima de esfuerzo ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ). Esta última se correlacionó con el incremento de la glucemia durante la sobrecarga oral con glucosa ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ). La serie de análisis de regresión lineal múltiple demostró una asociación independiente entre la masa ventricular izquierda con el colesterol total y la presión arterial

sistólica máxima de esfuerzo ( $R^2 = 0,40$ ), y esta última se asoció con el índice de masa corporal y la presión arterial sistólica media ( $R^2 = 0,36$ ).

**Conclusiones.** La asociación entre la masa ventricular izquierda y la presión arterial sistólica máxima de esfuerzo con diversos marcadores del síndrome de resistencia a la insulina en los pacientes con hipertensión arterial esencial implica, independientemente de las cifras de presión arterial, un aumento adicional del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria.

**Palabras clave:**

Colesterol. Hipertensión arterial. Índice de masa corporal. Insulina. Masa ventricular izquierda. Presión arterial máxima de esfuerzo.

## RELATIONSHIP BETWEEN LEFT VENTRICULAR MASS AND MAXIMUM BLOOD PRESSURE DURING EXERCISE WITH PLASMA LIPOPROTEINS AND THE METABOLIC SYNDROME IN ESSENTIAL HYPERTENSION

**Background.** Dyslipidemia, insulin resistance, hypertension and left ventricular hypertrophy are independent risk factors for coronary heart disease. The aim of the present study was to investigate the relationship between left ventricular mass and maximum blood pressure during exercise with plasma lipoproteins and other metabolic parameters in patients with essential hypertension.

**Patients and method.** Thirty-two newly-diagnosed non-diabetic hypertensive men aged 46.8 years (23-66) were included in the study. Cholesterol and triglycerides in lipoproteins, serum apolipoprotein (apo) B, plasma glucose and serum

Correspondencia: Prof. J. Rubiés-Prat.  
Universidad Autónoma de Barcelona.  
Dr. Aiguader, 80. 08003 Barcelona.

insulin at baseline and during an oral glucose tolerance test, left ventricular mass evaluated by two-dimensional echocardiogram, and a maximum treadmill exercise test were performed in all patients.

**Results.** Left ventricular mass correlated with total cholesterol ( $r = 0.47$ ;  $p < 0.01$ ), low density lipoprotein cholesterol ( $r = 0.43$ ;  $p < 0.05$ ), apo B ( $r = 0.42$ ;  $p < 0.05$ ) and maximum blood pressure during exercise ( $r = 0.50$ ;  $p < 0.01$ ). The later correlated with mean plasma glucose increase during oral glucose loading ( $r = 0.37$ ;  $p < 0.05$ ). By multivariate linear regression analyses, an independent association was shown between left ventricular mass and total cholesterol and maximum blood pressure during exercise ( $R^2 = 0.40$ ). Also, maximum blood pressure during exercise was associated with body mass index and mean systolic blood pressure ( $R^2 = 0.36$ ).

**Conclusions.** The association between left ventricular mass and maximum blood pressure during exercise with several markers of insulin resistance in patients with essential hypertension implies an additional increase in coronary heart disease risk despite the actual blood pressure figures.

*Key words:*

Body mass index. Cholesterol. Hypertension. Left ventricular mass. Maximum blood pressure during exercise. Insulin.

## Introducción

La hipertensión arterial predispone de forma independiente a una elevada morbimortalidad por cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica y, por otra parte, la hipertrofia ventricular izquierda detectada por criterios electrocardiográficos o por ecocardiografía es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardíaca coronaria. La masa del ventrículo izquierdo en los individuos normotensos se correlaciona con la presión arterial sistólica, la presión arterial sistólica máxima durante el esfuerzo, el índice de masa corporal, la masa magra y la glucemia<sup>1-3</sup>. Por otra parte, los cambios en la presión arterial diastólica durante el ejercicio se han correlacionado con la concentración plasmática de colesterol y con la resistencia a la insulina<sup>4</sup>. Todos estos hechos sugieren que las alteraciones cardíacas en los pacientes hipertensos que dependen principalmente de factores hemodinámicos y genéticos guardan relación, además, con parámetros antro-

pométricos y bioquímicos del síndrome de resistencia a la insulina.

El objetivo del presente estudio fue analizar en pacientes con hipertensión arterial esencial la posible relación entre la masa ventricular izquierda y la respuesta hipertensiva durante el esfuerzo con distintos factores lipoproteicos de riesgo para la enfermedad cardiovascular y con parámetros antropométricos y bioquímicos del síndrome metabólico.

## Pacientes y método

### *Pacientes*

Se estudiaron 32 varones, con una edad media de 46,8 años (23-66) diagnosticados *de novo* de hipertensión arterial esencial. Los pacientes fueron reclutados en la consulta externa de un hospital general y el diagnóstico se estableció mediante el examen físico y las pruebas complementarias de acuerdo con las recomendaciones del *Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*<sup>5</sup>. La presión arterial sistólica media era de  $159,7 \pm 18,6$  mmHg (media  $\pm$  DE), la diastólica de  $102,9 \pm 9,7$  mmHg y el índice de masa corporal de  $28,4 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup>. Ninguno de los pacientes cumplía criterios diagnósticos de diabetes mellitus, ni se hallaba afectado de enfermedad hepática, renal o endocrina, ni había presentado manifestaciones clínicas o electrocardiográficas de enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular o arterial periférica. A efectos de comparación de los resultados de los lípidos, lipoproteínas y prueba de la tolerancia oral a la glucosa, se utilizaron como controles 38 varones sanos con edad media de 43,1 años (24-71) reclutados entre el personal de plantilla del hospital y de la universidad, cuyos resultados han sido publicados previamente<sup>6</sup>. Ninguno de los pacientes ni de los controles consumía más de 40 g de alcohol al día, ni había recibido antihipertensivos ni fármacos que pueden modificar el metabolismo lipoproteico o hidrocarbonado.

### *Método*

Las muestras de sangre se obtuvieron por venopunción después de más de 12 h de ayuno. La separación de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se hizo mediante ultracentrifugación preparativa y las otras lipoproteínas se aislaron mediante ultracentrifugación en gradiente de densidad. El colesterol y los triglicéridos séricos y en las fracciones lipoproteicas fueron medidos con métodos enzimáticos. La concentración sérica de apolipoproteína (apo) B se midió por inmunofluorimetría con reactivos suministrados por Roche (Basilea, Suiza). Se determinó la glucosa en el plasma y la insulina en el suero en ayunas y después de una sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa disueltos en 300 ml. de agua utilizando un método de glucosa oxidada y radioinmunoanálisis (INS-IRMA, Medgenix Diagnostics, Fleurus, Bélgica), respectivamente.

A todos los pacientes se les practicó una ecocardiografía bidimensional utilizando un ecógrafo Acuson 128xp (Acuson Corp., Mountain View, California) y se calculó la masa ventricular izquierda como ha sido descrito previamente<sup>3</sup> de acuerdo con las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*<sup>7</sup>. Para determinar la respuesta hipertensiva se realizó una prueba de esfuerzo en un tapiz rodante siguiendo el protocolo de Bruce según ha sido descrito previamente<sup>3</sup>.

**Tabla 1. Coeficiente de correlación de Spearman entre las distintas variables hemodinámicas y metabólicas en 32 pacientes con hipertensión arterial esencial**

	Masa del ventrículo izquierdo	Presión arterial sistólica máxima de esfuerzo	Índice de masa corporal
Masa del ventrículo izquierdo	—	0,50**	0,24
Índice de masa corporal	0,24	0,37*	—
Presión arterial sistólica media	0,34	0,48*	0,00
Presión arterial diastólica media	0,31	0,30	0,07
Presión arterial sistólica máxima de esfuerzo	0,50**	—	0,37*
Colesterol total	0,47**	0,17	0,51**
Colesterol VLDL	0,14	-0,06	0,16
Colesterol IDL	0,31	0,01	0,15
Colesterol LDL	0,43*	0,17	0,57**
Colesterol HDL	0,09	0,01	-0,09
Triglicéridos	0,09	-0,17	-0,08
Triglicéridos VLDL	0,06	-0,16	-0,06
Triglicéridos IDL	0,22	-0,04	0,04
Apolipoproteína B	0,42*	0,14	0,50**
Glucemia en ayunas	-0,12	-0,03	0,25
Incremento de glucosa	0,14	0,37*	0,23
Insulinemia en ayunas	0,06	0,02	0,49**
Área de la insulina bajo la curva	0,04	0,10	0,34

\*p < 0,05. \*\*p < 0,01. VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad, IDL: lipoproteínas de densidad intermedia, LDL: lipoproteínas de baja densidad, HDL: lipoproteínas de alta densidad.

### Análisis estadístico

Se evaluó la relación entre dos variables continuas mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Se utilizó el análisis de regresión lineal múltiple paso a paso para determinar la asociación entre la masa del ventrículo izquierdo y la presión sistólica de esfuerzo con las variables lipoproteicas y los parámetros metabólicos.

### Resultados

Las concentraciones de colesterol y triglicéridos en las lipoproteínas plasmáticas y los resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa en los 32 pacientes incluidos en el presente estudio no difirieron sustancialmente de la serie completa de 38 pacientes, cuyos resultados han sido publicados en otra parte<sup>6</sup>. El índice de la masa ventricular izquierda media fue de  $114,6 \pm 39,0$  g/m<sup>2</sup>, siendo los valores de referencia en una población no hipertensa con respuesta normal de la presión arterial durante el ejercicio físico de  $102,6 \pm 21,7$  g/m<sup>2,3</sup>.

El índice de la masa ventricular izquierda se correlacionó con el colesterol total, con el colesterol vehiculizado por las lipoproteínas de baja densidad

**Tabla 2. Modelos de regresión lineal múltiple para las distintas variables en 32 pacientes con hipertensión arterial esencial**

Masa del ventrículo izquierdo			
	$\beta$	EE $\beta$	P
Colesterol total	0,46	0,17	0,010
Presión arterial sistólica máxima de esfuerzo	0,59	0,20	0,006
Constante	-103,18	49,34	0,045
	R = 0,64		
	R <sup>2</sup> = 0,40		
Ajustado por edad, presión arterial sistólica y diastólica medias, cLDL, cIDL y apolipoproteína B			
Presión arterial sistólica máxima de esfuerzo			
	$\beta$	EE $\beta$	P
Índice de masa corporal	2,69	1,08	0,019
Presión arterial sistólica media	0,74	0,23	0,003
Constante	10,15	47,71	0,833
	R = 0,60		
	R <sup>2</sup> = 0,36		
Ajustado por edad, incremento de glucosa y presión arterial diastólica media.			

EE: error estándar.

(LDL), con la apo B y con la presión arterial sistólica máxima de esfuerzo y, a su vez, esta última con el incremento de la glucemia durante la sobrecarga oral con glucosa (tabla 1). El índice de masa corporal demostró una correlación con el colesterol total, con el cLDL, con la apo B y con la insulinemia en ayunas (tabla 1). La serie de análisis de regresión lineal múltiple para determinar la interrelación entre los distintos parámetros reveló que la masa ventricular izquierda se asoció de forma independiente con el colesterol total y con la presión arterial sistólica máxima de esfuerzo (R<sup>2</sup> = 0,40), y por su parte, la presión arterial sistólica máxima de esfuerzo se asoció con el índice de masa corporal y con la presión arterial sistólica media (R<sup>2</sup> = 0,36) (tabla 2).

### Discusión

Un primer resultado a destacar del presente estudio es que los pacientes hipertensos presentan, de acuerdo con descripciones previas<sup>8,9</sup>, una asociación independiente entre la masa ventricular izquierda y la presión arterial sistólica máxima de esfuerzo, hallazgo que está en concordancia con la relación de causalidad entre hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda. Un segundo y sugerente hallazgo es que la presión arterial sistólica

máxima durante el esfuerzo se asocia de forma independiente con el índice de masa corporal y éste, además, se correlaciona significativamente con la insulinemia en ayunas, de forma similar a lo descrito para los individuos no hipertensos<sup>2</sup>. Por otra parte, cuando los pacientes hipertensos del presente estudio se compararon con una serie de varones sanos de edad similar llamaba la atención un aumento significativo de los triglicéridos VLDL y de la glucemia en ayunas y después de una sobrecarga oral con glucosa, junto a una disminución significativa del colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad<sup>6</sup>. La relevancia clínica de estas asociaciones todavía es mayor si consideramos que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardíaca coronaria<sup>10</sup>, para la masa ventricular izquierda y para la función diastólica del ventrículo izquierdo<sup>11</sup>, y que independientemente de la existencia de obesidad, la predisposición a la resistencia a la insulina y a la hipertensión arterial estaría regulada por los mismos genes<sup>12</sup>.

Desde un punto de vista práctico, hay que destacar que en los pacientes con hipertensión arterial esencial la situación de agrupamiento de factores de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria, incluyendo también la correlación que se ha hallado entre el cLDL y la concentración sérica de apo B con el índice de masa ventricular izquierda, implica una importante potenciación del riesgo cardiovascular global. Por otra parte, la interrelación y muy probablemente la relación de causalidad entre los parámetros metabólicos y la masa ventricular izquierda y la respuesta de la presión arterial máxima durante el esfuerzo puede contribuir a explicar, al menos en parte, que el tratamiento antihipertensivo no se acompañe de la esperable y paralela disminución de los episodios de enfermedad cardíaca coronaria, ya que las alteraciones metabólicas subyacentes persistirían a pesar de la disminución de la presión arterial o incluso de su normalización.

Concluimos que en los pacientes con hipertensión arterial esencial, el crecimiento de la masa ventricular izquierda o una respuesta exagerada de la presión sistólica máxima de esfuerzo se asocian a manifestaciones o marcadores que sugieren la existencia de un síndrome de resistencia a la insulina, cuya expresividad clínica suele ser, por otra parte, silente o infravalorada. Por último, esta asociación entre hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones metabólicas en los pacientes hipertensos debe

ser contemplada como una situación de alto riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria y el tratamiento debe consistir no sólo en el control de las cifras de la presión arterial, sino que debe ir dirigido además a aumentar la sensibilidad a la insulina mediante las adecuadas medidas dietéticas y la práctica regular de ejercicio físico aeróbico.

### Agradecimiento

El presente estudio se ha realizado, en parte, gracias a las ayudas del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (95/0309) y de la Fundació Institut de Recerca en Ciències de la Salut (Reus).

### Bibliografía

1. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents. Statistical, biological, and clinical significance. *Circulation* 1995; 92: 3249-3254.
2. Rheeeder P, Stolk RP, Mosterd A, Pols HAP, Hofman A, Grobbee DE. Insulin resistance syndrome and left ventricular mass in an elderly population (The Rotterdam Study). *Am J Cardiol* 1999; 84: 233-236.
3. Molina L, Elosua R, Marrugat J, Pons S. Relation of maximum blood pressure during exercise and regular physical activity in normotensive men with left ventricular mass and hypertrophy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 890-893.
4. Brett SE, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Diastolic blood pressure changes during exercise positively correlate with serum cholesterol and insulin resistance. *Circulation* 2000; 101: 611-615.
5. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 152-183.
6. Rubiés-Prat J, Ordóñez-Llanos J, Martín S, Blanco-Vaca F, Molina L, Goday A et al. Low-density lipoprotein particle size, triglyceride-rich lipoproteins, and glucose tolerance in non-diabetic men with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 489-500.
7. Devereux RB, Liebson PR, Horan MJ. Recommendations concerning the use of echocardiography in hypertension and general population research. *Hypertension* 1987; 9 (Supl II): 97-104.
8. Ren JF, Haaki AH, Kotler MN, Iskandrian A. Exercise systolic blood pressure: a powerful determinant of increased left ventricular mass in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1224-1231.
9. Nathwani D, Reeves RA, Márquez-Julio A, Leenen FH. Left ventricular hypertrophy in mild hypertension: correlation with exercise blood pressure. *Am Heart J* 1985; 109: 386-387.
10. Lamarche B, Tchernof A, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 1955-1961.
11. Watanabe K, Sekiya M, Tsuruoka T, Funada J, Kameoka H. Effect of insulin resistance on left ventricular hypertrophy and dysfunction in essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1153-1160.
12. Xiang AH, Azen SP, Raffel LJ, Tan S, Cheng LS-C, Diaz J et al. Evidence for joint genetic control of insulin sensitivity and systolic blood pressure in Hispanic families with a hypertensive proband. *Circulation* 2001; 103: 78-83.