

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

MARCADORES HUMORALES Y NO HUMORALES  
DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA  
EN PACIENTES HIPERTENSOS



DOLORES HERRERA ROJAS

SEVILLA 2004

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL: GENERALIDADES

#### 1.1.1. Epidemiología

##### 1.1.1.1. Definición

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Hipertensión Arterial (HTA) como la elevación crónica de la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) o de ambas<sup>1</sup>.

La Presión arterial (PA) es una variable continua que sigue una distribución normal. La definición de la HTA es arbitraria ya que no existe un umbral crítico que separe la normotensión de la hipertensión. En adultos, el valor umbral para definir la HTA se basa en criterios epidemiológicos considerando el hecho de que el riesgo cardiovascular aumenta progresivamente al aumentar los niveles de PAS y PAD, y en las últimas definiciones los niveles umbral para definir la HTA han sido cada vez menores.

El último informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII)<sup>2</sup> considera valores anormales las cifras de PAS  $\geq 140$  mmHg y de PAD  $\geq 90$  mmHg en pacientes que no estén tomando medicación. Se define la *Tensión Arterial normal* si es inferior a 120/80 mmHg, *Prehipertensión* si la tensión arterial esta entre 120-139/80-89 mmHg e *hipertensión* para valores de 140/90 mmHg o superiores, estableciendo 2 estadios de hipertensión (Tabla 1):

**Tabla 1. - Clasificación de la Hipertensión Arterial (JNC-VII)**

<b>Tensión arterial (mmHg)</b>	<b>Sistólica</b>	<b>Diastólica</b>
Normal	< 120	< 80
Prehipertensión	120 –139	80 -89
Hipertensión estadio 1	140 – 159	90 - 99
Hipertensión estadio 2	$\geq 160$	$\geq 100$

## 1 Introducción

---

### 1.1.1.2. Magnitud del problema

La HTA es una de las patologías crónicas más frecuentes y su prevención y tratamiento ha representado uno de los cambios más importantes en salud pública del último milenio.

En EEUU existen cincuenta millones de personas diagnosticadas de hipertensión, es la patología que con más frecuencia se diagnostica en las consultas de Atención Primaria y los antihipertensivos los medicamentos más prescritos. En el mundo se estima que la hipertensión afecta aproximadamente a 1 billón de personas y esta prevalencia puede aumentar debido al envejecimiento de la población ya que datos recientes del Framingham Heart Study (FHS) han puesto de manifiesto que los individuos que son normotensos con 55 años de edad tienen un riesgo del 90% de desarrollar HTA con el paso de los años <sup>3</sup>.

Los últimos datos publicados en el JNC-VII<sup>2</sup> ponen de manifiesto que existe una mejoría en el conocimiento, tratamiento y control de la HTA en la población americana, de tal forma que en el periodo 1999-2000 un 70% de los hipertensos conocían su enfermedad, un 60% estaban tratados y un 34% estaban controlados.

En España la HTA también es un problema de salud muy frecuente. La incidencia depende del valor de PA por encima del cual se define la hipertensión. En general por cada descenso de 5 mmHg en la PAD se duplica la proporción de hipertensos en la población. Con los antiguos criterios de definición de la HTA el porcentaje de hipertensos en la población española entre 36-65 años era del 27%; al comienzo de los años noventa y con la actual definición de HTA es del 45% <sup>4</sup>.

En el estudio Controlpres 2001 publicado por Coca<sup>5</sup> y basado en una población de 3.085 hipertensos esenciales de todo el territorio peninsular español tratados en Atención Primaria, se comprueba que el control de la PA se consigue entre el 28,8% (PA<140/90 mmHg) y 48% (PA≤140/90 mmHg) de los pacientes, que en pacientes de edad avanzada existe mayor dificultad para controlar la presión arterial sistólica, que la mayoría de los pacientes son tratados con monoterapia y que en los pacientes no controlados el médico tiende a adoptar una

## 1 Introducción

---

actitud conservadora sin realizar modificaciones encaminadas a optimizar el control de la presión.

Actualmente extrapolar los datos de Coca, Banegas y otros autores, podemos considerar de forma realista que en España, en la población general, un 60-65% de los hipertensos tiene conocimiento de su enfermedad, un 75-80% de los hipertensos conocidos tienen un tratamiento farmacológico y un 16-18% de los pacientes tratados están controlados, bajando la proporción al 7-9% del total de los hipertensos si consideramos como criterio de HTA las cifras de 140/90 mmHg<sup>4,6</sup>.

La tasa de cumplimiento terapéutico de los hipertensos tratados farmacológicamente en España no suele superar el 50%, esta proporción baja al 20% cuando se intenta modificar la actividad física o al 10% si debe cambiarse la dieta para controlar el peso, moderar la ingesta de alcohol o disminuir el consumo de sal<sup>7,8</sup>.

### 1.1.1.3. Severidad del problema

La relación entre tensión arterial y riesgo de eventos cardiovascular es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo. A mayor tensión arterial más riesgo de infarto agudo de miocardio(IAM), insuficiencia cardiaca (IC), accidente cerebrovascular (ACV), y enfermedad renal. Para individuos de edades comprendidas entre 40 y 70 años, cada aumento de 20 mmHg en la PAS y de 10 mmHg en la PAD dobla el riesgo de enfermedad cardiovascular en un rango de PA entre 115/75 y 185/115 mmHg<sup>9</sup>.

Los criterios para definir la HTA se han modificado debido a dos hechos evidentes, primero que la mayor morbimortalidad cardiovascular ocurre en los individuos con PAD entre 90 y 100 mmHg que forman el mayor porcentaje de hipertensos<sup>2</sup> y segundo porque en los pacientes de edad superior a 55 años, las cifras de presión sistólica son un factor de riesgo cardiovascular más importante que las cifras de presión diastólica y porque el control de la HTA sistólica es más difícil<sup>10</sup>.

## 1 Introducción

---

El índice más sensible que refleja la prevalencia de hipertensión arterial no controlada es la mortalidad por ACV, que se eleva a 5 millones de muertes anuales y otros 30 millones de personas viven con discapacidad. El riesgo de ACV empieza con PA de 115/75 mmHg, doblándose con cada aumento de la PA de 20/10 mmHg.

La hipertensión tiene un papel importante en la morbilidad y mortalidad de todas las enfermedades cardiovasculares (ECV) suponiendo 15 millones de muertes (30% del total). En estudios clínicos se ha comprobado el beneficio de bajar la PA con tratamiento antihipertensivo observándose disminuciones de un 35-40% en el índice de ACV, un 20-25% en el de IAM y de más de un 50% en el índice de IC <sup>11</sup>.

La HTA no es solo la elevación de la medida de la presión arterial registrada en un paciente determinado si no que por si misma y por su frecuente asociación a otros factores de riesgo como dislipemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad y elevación de ácido úrico, permite identificar un grupo de sujetos con mayor riesgo de padecer problemas cardiovasculares. La medida aislada de la tensión arterial define subgrupos compuestos por individuos de gran heterogeneidad pronóstica <sup>12</sup>.

### 1.1.2. Regulación de la presión arterial sistémica

#### 1.1.2.1. Generalidades

En el origen de la HTA esencial están implicados factores genéticos y ambientales que por distintas vías alteran el equilibrio de las sustancias reguladoras del tono vascular con predominio de la vasoconstricción sobre la vasodilatación, lo que se traduce en una elevación de las resistencias periféricas y de la presión arterial.

## 1 Introducción

---

La elevación prolongada de las cifras de presión arterial tiene dos consecuencias directas sobre la pared de los vasos: se altera la función normal del endotelio y se modifica la estructura de la pared vascular, fenómeno llamado “*remodelado vascular*”. Esta doble alteración vascular unida a la sobrecarga tensional crónica compromete la perfusión, la estructura y la función de los distintos órganos siendo los más afectados las arterias, el corazón, el riñón y el cerebro, considerados “órganos diana u órganos vulnerables”<sup>13</sup>.

La PA se halla bajo control de múltiples sistemas fisiológicos, cada uno de ellos con múltiples componentes y todos interrelacionados.

### 1.1.2.2. Regulación normal de la presión arterial

La presión arterial sistémica media (PAM) está determinada por el gasto cardiaco(GC) y las resistencias vasculares periféricas (RVP) y responde básicamente a la ecuación:  $PAM=GC \times RVP$ . El GC y las RVP junto con la impedancia aórtica (resistencia vascular al flujo) y el volumen arterial diastólico son **determinantes directos**. El GC depende del volumen sistólico y de la frecuencia cardiaca (FC). A su vez, el volumen sistólico varía según la contractilidad cardiaca, el retorno venoso y la actividad simpática y vagal. La resistencia vascular al flujo de sangre depende sobre todo del diámetro de pequeñas arterias y arteriolas. Si las arteriolas están completamente dilatadas son los grandes vasos los determinantes de esta resistencia. La vasoconstricción periférica depende del tono basal del músculo liso vascular, de los metabolitos locales que modifican el flujo sanguíneo según necesidades metabólicas, de los sistemas hormonales propios de la pared vascular, de las hormonas sistémicas circulantes y del sistema nervioso autónomo adrenérgico (vasoconstrictor y vasodilatador) y colinérgico<sup>13</sup>.

Sobre los determinantes directos existen múltiples sistemas de control llamados **determinantes indirectos** cuya función es mantener la PA en niveles adecuados para asegurar una buena perfusión tisular. Los cuatro más importantes son: barorreceptores arteriales, metabolismo hidrosalino, sistema renina-

# 1 Introducción

angiotensina y autorregulación vascular. El endotelio tiene una importante participación en la regulación de la vasoconstricción (VC) y la vasodilatación (VD) arterial. Muchos de estos factores están interrelacionados en circuitos de autoregulación consiguiendo mantener la PA en unos límites estrechos (Figura 1).

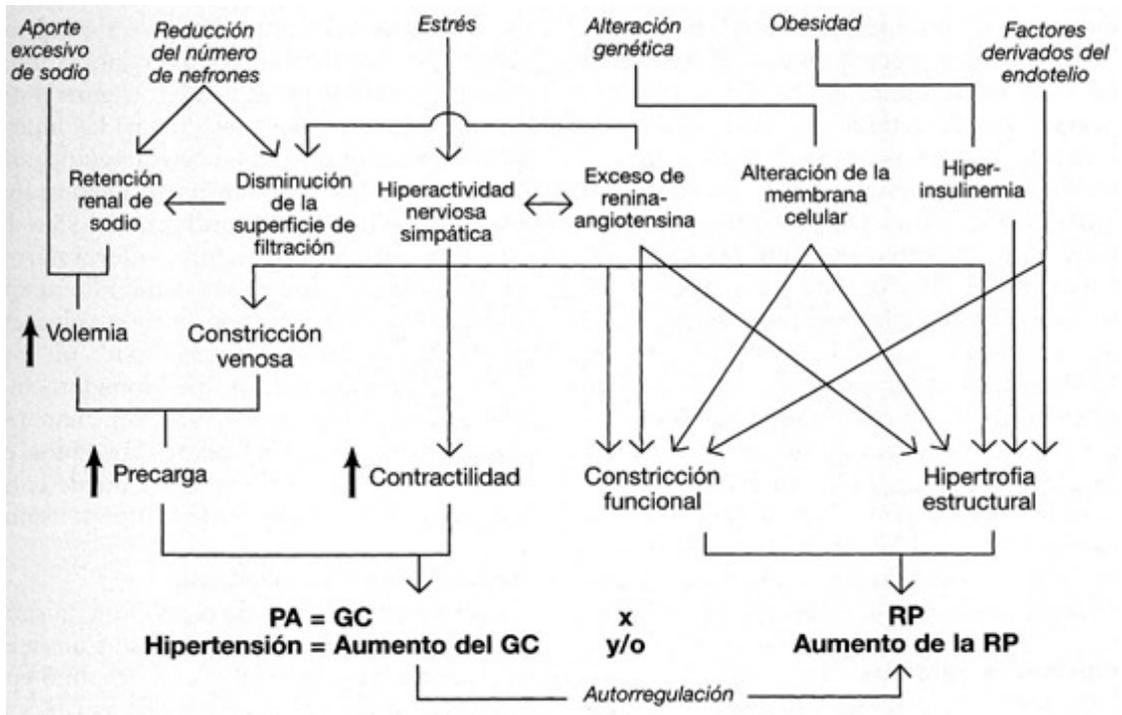


Figura 1.- Factores fisiopatológicos de la HTA

**El sistema nervioso autónomo**, especialmente el sistema simpático, tiene un importante papel en el control circulatorio por mecanismo reflejo o actuando sobre el tono vascular. Como reflejo, responde a los receptores sensibles a la distensión, localizados en el corazón, grandes arterias y arteriolas aferentes del riñón (controlan la liberación de renina) con la liberación de noradrenalina (NA) en las terminaciones nerviosas produciendo vasoconstricción y aumento de la frecuencia cardiaca. Participa en el ajuste rápido de la PA. También influye en la presión arterial regulando el volumen extracelular. La actividad simpática

## 1 Introducción

---

interviene en la secreción de renina (receptores  $\beta$ -adrenérgicos del riñón) y por tanto de aldosterona (ALD). Además se estimula la secreción de hormona antidiurética (ADH) como consecuencia de la actividad de los baroreceptores de la aurícula izquierda.

Los mecanismos que regulan la PA a largo plazo están relacionados con la **regulación de sodio y líquido extracelular**<sup>14</sup>. El líquido extracelular está compartimentado en líquido intersticial y volumen plasmático, que juega un importante papel hemodinámico. El lado venoso de la circulación contiene la mayor parte del volumen sanguíneo y la capacidad de los reservorios venosos determina el GC. El balance de sodio depende tanto de la ingesta como de la capacidad de excreción renal. Cuando el balance de sodio es negativo, el volumen plasmático y el líquido extracelular disminuye. Si el balance de sodio es positivo se produce el fenómeno contrario.

**El riñón** interviene en la regulación de la PA y del balance hidroelectrolítico. Reacciona a los cambios de PA con aumento de las resistencias vasculares renales, excreción de sodio (fenómeno presión-natriuresis) y liberación de renina (sistema renina-angiotensina-aldosterona).

El **Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona(SRAA)** interviene en la regulación del balance hidroelectrolítico, volumen plasmático y resistencias periféricas y participa en la patogénesis de la HTA, aunque no parece tener un papel importante en el control de PA en condiciones normales.

La renina, sintetizada como proenzima en el aparato yuxtaglomerular (JG) del riñón, interacciona en la circulación periférica con el angiotensinógeno (A), producido en el hígado, para formar la angiotensina I (AI). La AI es transformada en Angiotensina II (AngII) por la acción de la enzima convertidora de AI (ECA) producida por el endotelio del lecho capilar pulmonar. Posteriormente la Ang II entra en la circulación general como hormona sistémica y es conducida a los órganos diana como los vasos sanguíneos, los riñones, las glándulas suprarrenales y el corazón.

# 1 Introducción

Los receptores de Ang II tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2) modulan el efecto neto del sistema renina-angiotensina (SRA).

Las células del aparato JG responden aumentando o disminuyendo la liberación de renina según el tono de la arteriola aferente, la activación de las terminaciones nerviosas propias o por catecolaminas circulantes o según fluctuaciones de iones como el sodio, cloro y calcio. La estimulación  $\beta$ -adrenérgica es el principal responsable de la secreción de renina. El SRAA se activa en situaciones en las que se reduce el líquido extracelular como ocurre cuando desciende el sodio, disminuye la volemia, aumenta de actividad simpática o disminuye la PA.

La Ang II es la pieza central del SRA y tiene importantes actividades biológicas en diferentes órganos (Figura 2). Es un potente vasoconstrictor y el principal controlador de la síntesis y liberación de ALDO por la corteza suprarrenal. A nivel renal actúa sobre las arteriolas y directamente en el túbulo produciendo reabsorción de sodio y en el aparato JG inhibiendo la renina. Estimula la liberación de catecolaminas en la médula suprarrenal y en las terminaciones simpáticas. En el sistema nervioso central aumenta la secreción de vasopresina y otras hormonas hipofisarias, la actividad simpática, la sed y el apetito.

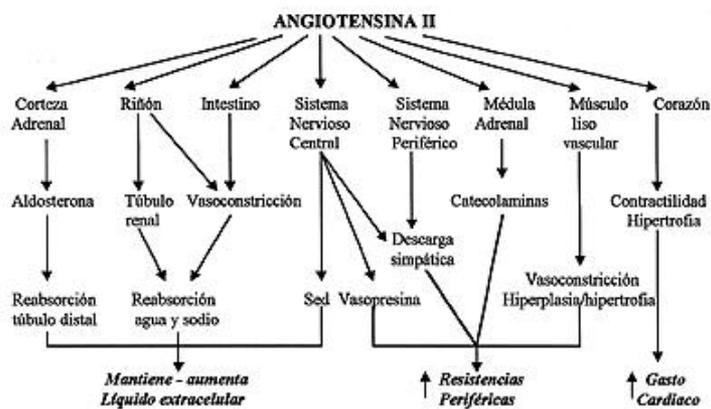


Figura 2.-Mecanismos de acción de la Angiotensina II en los factores que intervienen en la presión arterial.

## 1 Introducción

---

También existe un sistema tisular de Ang II que actúa como mediador biológicamente activo a nivel de las células musculares lisas y células endoteliales de diversos tejidos. La ECA se expresa en el endotelio de los vasos sanguíneos pudiendo controlar la síntesis local de Ang II en determinados lechos vasculares. La Ang II local desarrolla efectos autocrinos y paracrinos, participa en las funciones del sistema cardiovascular local y juega un papel clave en la iniciación y amplificación de los eventos patobiológicos que conducen a las enfermedades cardiovasculares.

La **aldosterona(ALD)** es el principal esteroide sal-activo. Su síntesis en la zona glomerular de la corteza suprarrenal esta controlada fundamentalmente por la Ang II. Afecta a la homeostasis electrolítica por aumento de la reabsorción de sodio y excreción de potasio (K) en el túbulo distal. Los niveles de ALD están íntimamente relacionados con el SRA. Existe una relación positiva entre la actividad plasmática de renina (o niveles de Ang II) y niveles de ALD por una parte y negativa entre la excreción urinaria de sodio y aldosterona , por otra.

Estos determinantes indirectos afectan al GC, RVP, volumen sanguíneo circulante, y probablemente, a la impedancia aórtica, y están interrelacionados entre sí.

### 1.1.3. Consideraciones fisiopatológicas

La hipertensión arterial es una enfermedad **multifactorial y poligénica**. Hace 50 años Page<sup>15</sup> introdujo un concepto tipo “mosaico” que centra su atención en la causalidad multifactorial de la elevación de la PA. Casi el 90% de los pacientes que tienen la PA elevada presentan HTA primaria o esencial cuya etiología es desconocida. En el restante 10% la HTA es secundaria a una causa conocida. Se calcula que el 50% de la HTA con agrupación familiar puede deberse a factores genéticos siendo un modelo de herencia compleja. Schork<sup>16</sup> explica este concepto y la dificultad para identificar los mecanismos genéticos

## 1 Introducción

---

involucrados, que incluirían: herencia poligénica, heterogeneidad genética, interacción entre genes, interacción genes-factores ambientales y expresión de genes tiempo-dependientes. El factor ambiental puede ser tan precoz como la edad fetal, ya que se ha encontrado asociación entre bajo peso al nacer y posterior desarrollo de hipertensión.

Algunas **alteraciones genéticas** sugeridas en estudios experimentales incluyen las que afectan a varios componentes del SRA o la regulación de su expresión en determinados tejidos, así como en la síntesis de Péptido Natriurético Atrial (PNA) o de Óxido Nítrico(NO) sintetasa. Esta alteración genética estaría implicada en la hipertrofia cardíaca y vascular que presentan estos pacientes. El polimorfismo explicaría los diferentes comportamientos individuales<sup>17</sup>.

Estudios experimentales y humanos (poblacionales) han detectado la contribución de **factores ambientales** en el desarrollo de HTA sobre todo en individuos predispuestos genéticamente y que pueden suponer al menos un 20% de variación<sup>18</sup>. Algunos de estos factores ambientales son: de tipo geográfico, entrada en la dieta de sodio, calcio, potasio y otros macro y micronutrientes, actividad física, estrés psicosocial, nivel socio-económico, consumo de alcohol y cigarrillos.

El desarrollo de la enfermedad es lento y gradual. Cuando se detecta la elevación de PA, la alteración inicial ha sido "normalizada" por múltiples interacciones compensadoras y probablemente no se reconoce esa alteración.

En las fases iniciales de la hipertensión el trastorno más precoz es un aumento de las RVP y del GC que luego se normaliza. El aumento de las RVP es debido a una reactividad vascular alterada por disfunción endotelial con disminución de la liberación y de la producción de NO y predominio de las sustancias vasoconstrictoras y a una alteración del tono simpático por disfunción de los baroreceptores adrenérgicos e hiperactividad simpática mantenida<sup>19,20</sup>.

En la fase de HTA establecida, el patrón hemodinámico se caracteriza por GC normal o disminuido y RVP elevadas. En esta fase ya se han producido cambios estructurales en la pared vascular con remodelado y reducción del

## 1 Introducción

---

calibre. La hipertrofia vascular perpetúa la HTA y determina las complicaciones cardiovasculares. La rigidez de las arterias está implicada en la HTA, sobre todo en la sistólica del anciano<sup>21</sup>.

La **ingesta excesiva de sodio** participa en el desarrollo de la HTA en personas genéticamente predispuestas. En diversas poblaciones se ha comprobado que el aumento de la PA con la edad se relaciona directamente con la ingesta de sal y los grupos de población con bajo consumo de sal tienen baja incidencia de HTA. Los pacientes hipertensos tienen tendencia a una retención excesiva de sodio que podría estar en relación con: disminución de filtración por reducción, numérica o funcional de nefronas, inadecuada respuesta natriurética a la elevación de PA, inhibición de la bomba de sodio y, por último, inadecuada respuesta al PNA. Variaciones en la sensibilidad al sodio explicarían la HTA y la diferente respuesta al exceso de sodio en algunos casos. El sodio intracelular facilita la entrada de calcio con el consiguiente aumento de contractilidad en el músculo liso y aumento de RVP. Se ha detectado aumento de sodio en tejido vascular en sujetos hipertensos. Por otra parte, la restricción de sal reduce la PA y la acción antihipertensiva de los diuréticos requiere natriuresis<sup>20</sup>.

El **papel del SRA** en la hipertensión arterial es complejo. La actividad de renina plasmática (ARP) está elevada en el 20% de los pacientes hipertensos, es normal en el 50% y está disminuida en el restante 30%, sin embargo algunos pacientes con ARP normal, pueden tener una renina plasmática inapropiadamente elevada para el sodio corporal total. Algunos autores sugieren que la razón de la amplia variación en los niveles de renina es debido a la heterogeneidad de las nefronas en un riñón individual en el que algunas nefronas isquémicas producen renina en exceso y otras nefronas hiperfiltradoras tienen suprimida la secreción de renina. El conocimiento de las dos vías de SRA, tisular y sistémica, permite explicar la existencia de HTA con renina normal o baja.

La importancia de la **aldosterona** en la HTA es obvia en el aldosteronismo primario. En esta situación el aumento de la hormona se asocia con aumento del volumen extracelular, volumen plasmático y sodio total. La ALD en sí misma no es presora pero origina un balance de sodio positivo e HTA sal-dependiente.

## 1 Introducción

---

En la HTA vasculorenal severa hay hiperaldoosteronismo causado por hiperreninemia. En la HTA primaria, la producción de aldosterona es exagerada en respuesta a la Ang II, sin embargo, no parece que esta alteración tenga relevancia.

La **disfunción endotelial** está documentada en la HTA. Se ha descrito disfunción endotelial en familiares normo tensos de sujetos hipertensos lo que sugiere que la alteración de la dilatación dependiente del endotelio precede a la HTA. La disfunción endotelial también participa en el mantenimiento y progresión de la HTA y en sus complicaciones vasculares y es el nexo de unión con la aterosclerosis <sup>13</sup>.

Desde hace años se conoce la asociación entre HTA e **hiperinsulinemia**. Los sujetos obesos presentan resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. La insulina tiene un efecto presor relacionado con aumento de la actividad simpática, hipertrofia vascular y aumento de la reabsorción de sodio que es contrarrestado por un efecto vasodilatador mediado por la síntesis de NO. En situaciones de resistencia a la insulina se encuentra disminuida la respuesta vasodilatadora y podría ser causa de HTA o potenciarla. En hipertensos existe una disminución del aclaramiento de insulina <sup>13</sup>.

Además de las comentadas, **otras hormonas** podrían participar en la fisiopatología de la HTA: El **PNA** es liberado en las células cardíacas como respuesta a la distensión auricular por aumento de volumen intravascular, produce vasodilatación y natriuresis e inhibe la liberación de renina. La **bradicinina**, actúa activando la síntesis de prostaciclina y estimulando la liberación de NO por lo que reduce la respuesta vasoconstrictora a noradrenalina y Ang II. La ECA degrada la bradicinina, de forma que sus inhibidores producen vasodilatación por disminución de la degradación de bradicinina. La eliminación de **kalicreína** está reducida tanto en la HTA primaria como secundaria. La disminución de **estrógenos** participaría en la HTA de la mujer postmenopáusica ya que la deprivación estrogénica se acompaña de disfunción endotelial, aumento de actividad nerviosa simpática, hiperinsulinismo y aumento de calcio intracelular, factores estos implicados en la fisiopatología de la HTA.

# 1 Introducción

---

## 1.1.4. Complicaciones viscerales de la hipertensión

### 1.1.4.1. Lesión de órganos diana

Cuando la HTA da lugar a manifestaciones clínicas, el proceso ha rebasado el límite de lo puramente hemodinámico para adoptar el patrón propio de la enfermedad vascular hipertensiva. El principal factor responsable de esta evolución es la aterosclerosis. La aterosclerosis modifica el comportamiento del proceso hipertensivo y aumenta su morbi-mortalidad. Los órganos diana o vulnerables son: arterias ,corazón , cerebro y riñón.

Las complicaciones vasculares de la hipertensión se pueden clasificar en hipertensivas o ateroscleróticas (Tabla 2).

**Tabla 2.- Complicaciones vasculares de la hipertensión**

<b>Órgano Diana</b>	<b>C. Hipertensivas</b>	<b>C. Ateroscleróticas</b>
<b>Cerebro</b>	Encefalopatía hipertensiva Hemorragia cerebral Infartos lacunares	Ataques isquémicos transitorios Infarto cerebral
<b>Retina</b>	Exudados. Hemorragias Edema papila	Accidentes vasculares retinianos
<b>Corazón</b>	Cardiopatía hipertensiva	Angor Infarto miocardio Muerte súbita
<b>Riñón</b>	Nefroangioesclerosis	Oclusión arterias renales
<b>Arterias periféricas</b>	Disección Aorta Aneurismas	Oclusión aorta y sus ramas Claudicación intermitente

### 1.1.4.2. Cardiopatía hipertensiva

Las repercusiones de la hipertensión sobre el corazón constituyen la llamada Cardiopatía hipertensiva, que se origina de manera directa por la sobrecarga crónica de trabajo para el ventrículo izquierdo y de manera indirecta como consecuencia de la aterosclerosis que se desarrolla en los vasos coronarios. En el desarrollo de la cardiopatía hipertensiva también intervienen factores humorales sistémicos y locales que actúan directamente sobre el parénquima y los vasos miocárdicos.

Las alteraciones que ocurren en la enfermedad cardíaca hipertensiva son: Enfermedad arterial coronaria, Hipertrofia Ventricular Izquierda, Insuficiencia coronaria, Disfunción diastólica, Fallo cardíaco y Fibrosis ventricular. Las consecuencias de estos cambios estructurales y funcionales son; el deterioro de la función contráctil ventricular (sistólica y diastólica), angina de pecho (con o sin aterosclerosis), infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias letales y Muerte súbita cardíaca. Actualmente se piensa que dichas alteraciones están relacionadas con el riesgo cardíaco intrínseco que determina que dicha enfermedad sea un factor de riesgo independiente de morbi-mortalidad.

### 1.2. HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA EN LA HIPERTENSION ARTERIAL

#### 1.2.1. Generalidades

##### 1.2.1.1. Concepto

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se define como un aumento de la masa cardiaca que supera los límites normales del peso del corazón de acuerdo con la edad, el sexo y el peso corporal del sujeto. La mejor forma de expresar el peso cardiaco normal es referirlo al peso corporal y no debe superar el 0,43% en el varón adulto y el 0,40% en la mujer adulta<sup>22</sup>.

En ausencia de otros factores etiológicos, el aumento de la masa del ventrículo izquierdo (VI) verificado mediante su peso postmortem o por derivación ecocardiográfica, es un primer criterio esencial para establecer el diagnóstico de cardiopatía hipertensiva<sup>23</sup>.

El aumento de la masa ventricular izquierda ocurre en adultos como un mecanismo primario de adaptación para compensar un aumento de carga de trabajo secundario a situaciones de sobrecarga de presión o de volumen, tanto fisiológicas como patológicas. En un momento de la evolución de esta adaptación, el aumento de la masa VI deja de ser una función compensadora ventajosa y se transforma en un potente marcador de riesgo cardiovascular que es independiente de otros factores de riesgo clásicos<sup>24,25</sup>. Por este motivo la HVI se considera una enfermedad preclínica, es decir un estadio intermedio entre la exposición a un factor de riesgo causal y la enfermedad cardiovascular abierta<sup>26</sup>.

Cuando el corazón tiene que hacer frente a una carga hemodinámica pone en marcha tres mecanismos: 1) Mecanismo de Frank-Starling que aumenta la formación de puentes 2) Aumento de la masa muscular para soportar la carga extra y 3) Reclutar mecanismos neurohormonales que aumenten la contractilidad. El primer mecanismo esta limitado en su alcance, y el tercero es nocivo en ajustes

## 1 Introducción

---

crónicos de tal forma que el aumento de la masa muscular tiene un papel clave en la compensación de la sobrecarga hemodinámica. Los miocitos terminan de diferenciarse en el primer año de vida y el aumento de la masa se produce principalmente por hipertrofia de los miocitos existentes.

Según la ley de Laplace, la carga en cualquier región del miocardio viene dada por la fórmula: **Presión x Radio / 2 x Grosor pared**, por lo que un aumento de presión se puede compensar con un aumento del grosor de la pared. El estrés sistólico (postcarga) es el mayor determinante de la función de eyección y su normalización ayuda a mantener una fracción de eyección normal aunque sea necesario generar mayores niveles de presión sistólica<sup>27</sup>.

En respuesta a la sobrecarga de presión, como ocurre en la hipertensión arterial o la estenosis aórtica, aumenta el número de sarcómeros en paralelo, la anchura de los miocitos y por tanto el grosor de la pared. Este remodelado origina una **HIPERTROFIA CONCÉNTRICA** que conlleva un aumento de la relación **grosor de la pared/dimensión de la cámara**.

La sobrecarga de volumen que se produce en la Insuficiencia Aórtica crónica, en la Insuficiencia Mitral o en la anemia, origina un alargamiento de los miocitos debido a la replicación de los sarcómeros en serie. Este patrón de **HIPERTROFIA EXCÉNTRICA** supone una dilatación de la cavidad con disminución de la relación **grosor de pared/dimensión de la cámara**.

Las alteraciones fisiopatológicas asociadas a la enfermedad cardiaca hipertensiva y a la hipertrofia ventricular izquierda son: deterioro de la hemodinámica coronaria con disminución del flujo circulatorio y del flujo de reserva y aumento de la resistencia vascular y de la resistencia coronaria mínima; disfunción endotelial con alteración de la vasodilatación local mediada por óxido nítrico; aumento del depósito de colágeno en la pared ventricular que conduce a fibrosis ventricular. Estos cambios aumentan con la edad y con el aumento de sal en la dieta. Así lo que clínicamente se reconoce como “hipertrofia ventricular izquierda” incluye hipertrofia real de los miocitos con remodelado estructural, fibrosis ventricular, deterioro de la hemodinámica coronaria y disfunción endotelial<sup>28</sup>.

## 1 Introducción

---

La hipertrofia ventricular izquierda por sobrecarga de presión se caracteriza por cambios “precoces” y “tardíos” en la expresión de ciertos genes y proteínas contráctiles. La respuesta “hipertrófica precoz” incluye la expresión transitoria de productos de proto-oncogenes que regulan el crecimiento cardiaco y la diferenciación, cambios en las cadenas pesadas de  $\alpha$ - y  $\beta$ - miosina de las proteínas contráctiles, aumento de PNA y de colágeno tipo I/III. La transición de hipertrofia compensada a fallo cardiaco se acompaña de los llamados “cambios tardíos” caracterizados por un gran aumento del colágeno, RNAm de fibronectina y detección del factor de crecimiento transformador  $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1), indicando todo ello la expresión de genes específicos de matriz extracelular que intervienen en la fibrosis, rigidez de los tejidos y deterioro de la función.

La compleja fisiopatología de la hipertrofia ventricular izquierda se investiga ampliamente y como resultado de ello surgen rápidamente nuevos conceptos. Junto con las alteraciones en la transducción de señales y en la homeostasis del calcio se producen cambios estructurales en los miofilamentos, desorganización de la red del citoesqueleto y aumento de la síntesis de colágeno. Existe un progresivo remodelado del ventrículo izquierdo que termina en fallo cardiaco. Los actuales tratamientos de la hipertrofia ventricular izquierda se basan en la hipótesis de que la activación neuroendocrina fuera importante en la progresión de la enfermedad y de que la inhibición de las neurohormonas probablemente tenga beneficios a largo plazo al disminuir la morbi-mortalidad.

### 1.2.1.2. Epidemiología

La prevalencia de la cardiopatía hipertensiva depende de los criterios y métodos diagnósticos utilizados para reconocerla. Hasta fechas recientes la afectación del corazón por la hipertensión solo se podía confirmar en fases muy avanzadas mediante la radiología y el electrocardiograma o en presencia de síntomas o signos de insuficiencia cardiaca.

## 1 Introducción

---

Los signos electrocardiográficos que permiten identificar la hipertrofia, aparecen tardíamente y los estudios que los valoran observan una incidencia de la misma del 3 al 8% en pacientes con HTA media/moderada<sup>29</sup>.

En la práctica clínica actual y en los estudios de población, el diagnóstico de HVI depende fundamentalmente de las medidas ecocardiográficas o de otras técnicas nuevas de imagen como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o la Tomografía Axial Computerizada (TAC) helicoidal.

Las medidas ecocardiográficas en modo M de las dimensiones del VI y de la masa de VI están estandarizadas<sup>30</sup>. Para definir la HVI patológica es necesario ajustar las medidas ecocardiográficas con respecto al sexo, la altura y la masa corporal. El Framingham Heart Study proporciona criterios de distribución de la masa de VI basados en una gran población y en sus descendientes (n=6148) comprobándose que cuando se utiliza la relación masa/altura la incidencia de HVI es del 16% en la mujer y 19% en el hombre<sup>31</sup>. La ecocardiografía detecta hipertrofia ventricular izquierda con mayor frecuencia que el electrocardiograma, con una media de 17,4% frente a 2,4% respectivamente<sup>32</sup>.

Con la ecocardiografía hemos conocido mejor las implicaciones epidemiológicas, mecanismos patogénicos e historia natural de la enfermedad cardiaca hipertensiva. Mediante esta técnica se diagnostica HVI en un 12-20% de pacientes con HTA media estudiados en su lugar de trabajo<sup>33,34</sup>, en un 50% de pacientes asintomáticos con HTA media/moderada vistos en un centro de referencia<sup>35</sup> y hasta en un 90% de pacientes que están hospitalizados por insuficiencia cardiaca<sup>36</sup>.

Mediante RMN y TAC Helicoidal se han calculado los rangos normales de masa VI y VD en sujetos sanos según el sexo<sup>37</sup>. Con respecto a la HVI detectada con la ecocardiografía en el FHS, estas nuevas técnicas de imagen tienen el inconveniente de que son menos accesibles, la muestra de población es más pequeña y los resultados longitudinales son menos potentes.

# 1 Introducción

---

La prevalencia de las diversas formas de estructura ventricular varia ampliamente dependiendo de características hemodinámicas y demográficas de la población. La mayor gravedad de la hipertensión, la edad avanzada, la elevación de las resistencias periféricas con volumen intravascular normal, la raza negra con ausencia de descenso nocturno de la tensión arterial, y el sexo femenino son factores que aumentan la incidencia de hipertrofia ventricular concéntrica. La hipertrofia ventricular excéntrica predomina en sujetos jóvenes, y en las sobrecargas de volumen. El paso de un patrón excéntrico a uno concéntrico puede deberse al aumento de las resistencias periféricas que se producen durante el envejecimiento.

### 1.2.1.3. Bases anatómicas-clínicas

#### Aspectos macroscópicos: Tipos anatómicos de hipertrofia

La adaptación anatómica del VI a la hipertensión comprende tres patrones geométricos anormales y un patrón normal. Las dos características macroscópicas más importantes de la hipertrofia cardiaca son el aumento del grosor de la pared y la dilatación de la cavidad. El grosor de la pared depende del grado de aumento de los miocitos y del patrón de disposición que presenten en la pared ventricular. La dilatación se acompaña de alargamiento de la cavidad en el sentido vértice-base.

Desde el punto de vista ecocardiográfico la estructura ventricular se valora mediante los siguientes índices:

1. - El **Grosor Relativo de la Pared (GRP)**, con valor normal inferior a 0,45

$$\text{GRP} = 2 \times \frac{\text{Diámetro diastólico pared posterior(DDPP)}}{\text{Diámetro diastólico ventrículo izquierdo(DDVI)}}$$

## 1 Introducción

---

2. - La masa del ventrículo izquierdo (MVI) que se relaciona con la superficie corporal o la altura obteniendo un **Índice de Masa de Ventrículo Izquierdo (IMVI)** que permite determinar la existencia de hipertrofia ventricular.

En función de los anteriores parámetros los patrones de crecimiento ventricular de la cardiopatía hipertensiva son los siguientes<sup>38</sup> (Figura 3):

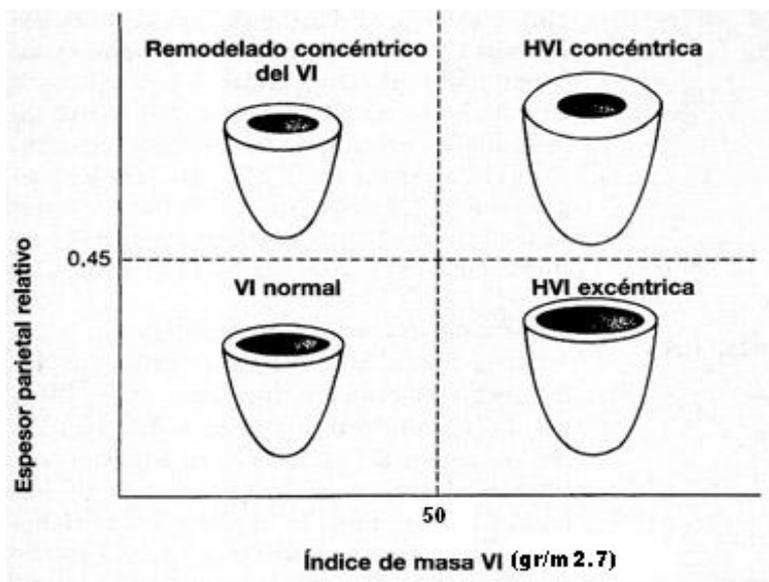


Figura 3. - Patrones de crecimiento ventricular izquierdo

1. - **Geometría Normal:** la masa ventricular izquierda y el grosor relativo de la pared son normales.

2. - **Remodelado Concéntrico:** Se produce un aumento del GRP con MVI normal.

3. - **Hipertrofia Excéntrica:** Corazón con cavidad dilatada y paredes engrosadas con una masa de VI aumentada y GRP normal. Habitualmente la encontramos en la sobrecarga de volumen y en fases avanzadas de la sobrecarga de presión cuando se produce fallo cardíaco descompensado

4. - **Hipertrofia Concéntrica:** Corazón con cavidades pequeñas y paredes gruesas con una masa y un GRP aumentados. Se asocia a sobrecarga de presión.

### Aspectos histológicos

El corazón esta compuesto de varios tipos de células y de matriz extracelular. El componente celular esta formado por los miocitos y por las células no cardiomiocitos que incluye células endoteliales, células musculares vasculares lisas (CMVL) de los vasos coronarios intramurales y fibroblastos localizados en los espacios intersticial y perivascular.

En el miocardio de los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda se producen una serie de cambios histológicos que configuran el llamado *remodelado cardiaco hipertensivo*<sup>39</sup>. Los tres parámetros que definen el remodelado cardiaco son: el proceso adaptativo, la fibrosis y la muerte celular. Estos cambios afectan a todos los tipos celulares y a todas las estructuras del miocardio siendo las alteraciones anatomico-patológicas más importantes la hipertrofia miocitaria, la fibrosis intersticial y la hipertrofia de la pared de las arterias intramiocárdicas (Tabla 3).

En la cardiopatía hipertensiva los miocitos se hipertrofian y los componentes del intersticio sufren hipertrofia, hiperplasia y remodelado. El acumulo exagerado de fibras de colágeno tipo I y III a nivel intersticial y perivascular origina fibrosis que disminuye la distensibilidad ventricular. Las células de músculo liso vascular experimentan hiperplasia e hipertrofia que conduce a hipertrofia de la capa media y a remodelado de la pared arterial coronaria.

**Tabla 3. -Lesiones histológicas de la cardiopatía hipertensiva.**

---

**LESIONES DE LOS MIOCITOS**

Hipertrofia

Aumento de la apoptosis

**LESIONES DEL INTERSTICIO**

Aumento del número de células intersticiales

Aumento del depósito de colágeno fibrilar

Aumento del depósito de otras proteínas de la matriz extracelular

**LESIONES DE LOS VASOS CORONARIOS**

Alteraciones de la geometría de la pared de los vasos

Disminución del número de arteriolas y capilares

---

### **Cambios en los cardiomiocitos**

Una de las lesiones histológicas mejor descritas en la cardiopatía hipertensiva es el aumento de tamaño de los cardiomiocitos<sup>40</sup>. El engrosamiento de estas células se produce a expensas del aumento de su diámetro transversal, los núcleos aumentan de tamaño y pierden su aspecto fusiforme. Las alteraciones ultraestructurales de un corazón hipertrofiado son: aumento del número de mitocondrias, del número de vesículas de Golgi y del número de miofibrillas del citoesqueleto

Datos experimentales demuestran que el número de núcleos de los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo que están en apoptosis es mayor en las ratas con hipertensión espontánea (SHR) que en las ratas normotensas control<sup>41</sup>. Si en el ventrículo izquierdo de un paciente con cardiopatía hipertensiva la apoptosis de los cardiomiocitos también es excesiva, se genera una situación de falta de células contráctiles y su sustitución por otras células residentes (fundamentalmente fibroblastos del espacio intersticial) y por matriz extracelular sintetizada por las mismas (colágena, fibronectina, laminina). El aumento de la apoptosis cardiomiocitaria favorece el desarrollo de fibrosis miocárdica y contribuye al compromiso de la función cardíaca<sup>42</sup>.

### Cambios en el intersticio

El crecimiento del miocito para soportar el aumento de una carga biomecánica se acompaña de un aumento coordinado de la arquitectura subyacente del tejido conectivo, así como de la red capilar y nerviosa.

El tejido conectivo esta formado por elementos celulares y no celulares. Los fibroblastos son las células más importantes. Los elementos no celulares son el colágeno tipo I (85% del total), III y V y pequeñas cantidades de elastina, laminina y fibronectina. En condiciones normales la compleja trama de colágeno proporciona un mecanismo que traslada la fuerza generada por un miocito individual en contracción ventricular, reprime el desarrollo de edema intersticial y es la responsable de parte de la rigidez diastólica pasiva del ventrículo.

En el intersticio del miocardio hipertrofiado se produce una expansión del espacio intersticial con aumento de sus elementos celulares y no celulares. La principal alteración celular es el aumento del número de fibroblastos y de mastocitos. Los linfocitos sanguíneos son los inductores de la proliferación de los mastocitos y estos a su vez pueden segregar factores de crecimiento responsables de la proliferación de los fibroblastos. También se produce, sobre todo en la región subendocardica, un depósito exagerado de colágeno tipos I y III que forma fibras sin seguir un patrón concreto de distribución. Otros componentes de la matriz extracelular depositados en exceso por todo el intersticio son la fibronectina y la laminina, que contribuyen a la pérdida de contractilidad del corazón. Este depósito intersticial y perivascular también es evidente en el ventrículo derecho no hipertrofiado<sup>43</sup>.

Recientes estudios han demostrado que un aumento del estrés mecánico secundario a la elevación de la tensión arterial aumenta la producción de colágena en CMVL. En algunos modelos experimentales se ha observado inicio de fibrosis reactiva tras defectos de contacto entre la célula y la matriz extracelular (MEC) con activación local de péptidos tróficos como Ang II, ALDO y/o catecolaminas<sup>44</sup>. Autopsias y biopsias de pacientes con hipertensión crónica

## 1 Introducción

---

severa demuestran cambios en la arquitectura de colágeno y aumento de fibrosis que alcanza porcentajes del 30%, relacionándose la severidad de la fibrosis con el peso del corazón. También existen evidencias experimentales de que el remodelado de la matriz extracelular no está controlado por la hipertrofia de los miocitos y que por sí mismo contribuye a la carga del miocito y quizás determina el crecimiento del mismo<sup>45</sup>.

La regulación del recambio de las proteínas de la matriz extracelular es compleja e involucra a procesos tanto de síntesis como de degradación. Las metaloproteinasas de matriz (MPM) son una familia de enzimas endógenas que intervienen en la degradación de la matriz extracelular, ellas y sus inhibidores tisulares están implicados en el desarrollo de la fibrosis. En la HTA esencial experimental se ha observado un aumento de la síntesis sin degradación concomitante de la matriz extracelular<sup>46</sup>.

### **Cambios en los vasos**

Las alteraciones geométricas de la pared de los vasos sanguíneos son de dos tipos: hipertrofia de la capa media y remodelado vascular. Estas alteraciones afectan solo a las pequeñas arterias y a las arteriolas coronarias, es decir las arterias de resistencia intramiocárdicas<sup>47</sup>:

1. -En unas arterias se produce una disminución del diámetro de la luz sin cambios aparentes en el diámetro externo del vaso debido a un pronunciado engrosamiento de la capa media; la causa de esta alteración residiría en la hiperplasia/hipertrofia que presentan las células de músculo liso vascular que ocupan dicha capa.

2. - En otras arterias se encuentra disminuido el diámetro externo del vaso, está algo engrosada la capa media debido a la reorientación de las células musculares lisas (remodelado vascular) y la luz del vaso se encuentra también ligeramente disminuida.

## 1 Introducción

---

En la cardiopatía hipertensiva se ha descrito una menor densidad de los vasos de la microcirculación coronaria, hecho que funcionalmente se traduce en un compromiso de la perfusión del miocardio<sup>48</sup>. El origen de este fenómeno es doble: por un lado, está disminuida la formación de nuevos vasos (angiogénesis) a partir de los ya existentes y, por otro lado, se produce la desaparición de los capilares existentes por ausencia de perfusión (rarefacción). El índice de crecimiento de los capilares no se produce al mismo ritmo que la hipertrofia y el descenso relativo de la densidad capilar se manifiesta fisiopatológicamente por un aumento de la resistencia vascular capilar mínima, medida durante la vasodilatación coronaria máxima.

La perfusión miocárdica anormal durante la hipertrofia por sobrecarga de presión esta relacionada con un descenso del *flujo coronario de reserva* o *reserva coronaria vasodilatadora* (definida como la diferencia entre el flujo coronario durante la máxima vasodilatación coronaria y el basal o en reposo) y un aumento de la *resistencia vascular coronaria mínima* (resistencia vascular al máximo de vasodilatación), que puede conducir a isquemia miocárdica aún en ausencia de lesiones ateroscleróticas en grandes arterias coronarias epicárdicas.

Junto a estas alteraciones estructurales, las arterias intramiocárdicas también pueden presentar las alteraciones funcionales descritas en otros segmentos de la circulación, principalmente disfunción del endotelio. Una de estas funciones, la vasodilatación dependiente del endotelio, se puede estudiar evaluando los cambios en el flujo sanguíneo coronario en respuesta a la infusión de acetilcolina, que en pacientes con cardiopatía hipertensiva esta disminuida<sup>49</sup>.

Las alteraciones que presenta el endotelio de las arterias intramiocárdicas origina un aumento en la permeabilidad de la pared con el consiguiente infiltrado de células inflamatorias, principalmente linfocitos y macrófagos. En el miocardio de las ratas SHR existe un aumento significativo de linfocitos T-helper, lo que traduce el excesivo tráfico de dichas células desde la luz hacia el parénquima y la

## 1 Introducción

---

participación de mecanismos mediados por citocinas y otras moléculas pro-inflamatorias que se ha demostrado intervienen en el desarrollo de las lesiones histológicas de la cardiopatía hipertensiva<sup>50</sup>.

### Aspectos Bioquímicos y Moleculares

El crecimiento celular es la marca de la hipertrofia ventricular que se produce en la cardiopatía hipertensiva y afecta a todos los elementos del tejido miocárdico. Tras el estímulo de la sobrecarga de presión y la activación neurohormonal, las células presentan transformaciones fenotípicas modificando su comportamiento .

Los cardiomiocitos adultos, que están totalmente diferenciados, sufren fenoc conversión hacia un programa fetal con expresión de proto-oncogenes y otros genes que regulan el crecimiento y la diferenciación celular, y la síntesis de proteínas contráctiles se desvía hacia isoformas lentas con mejor rendimiento energético<sup>51</sup>.

En cuanto al componente no cardiomiocito, sabemos que la homogeneidad estructural normal del tejido cardiaco adulto esta gobernado por un equilibrio entre señales estimulantes e inhibitoras que regulan el crecimiento, la apoptosis, el fenotipo y el comportamiento metabólico de las células. Las señales estimulantes son Ang II, ALDO, endotelina (ET-1), TGF- $\beta_1$  y factor de crecimiento insulín-like (IGF-I). Las inhibitoras son Óxido Nítrico (NO), bradicinina (BK) y prostaglandinas (PG). Cuando existe lesión tisular las sustancias estimulantes son producidas en exceso de forma local (secreción autocrina /paracrina) o sistémica (secreción endocrina) y acceden al fluido intersticial creando un ambiente llamado de crecimiento celular que si es desenfrenado o no es contrabalanceado por los inhibidores originan un remodelado adverso del tejido cardiaco y fibrosis<sup>43</sup>.

En los vasos coronarios intramurales, tras la activación del SRAA, se produce expresión de un fenotipo proinflamatorio y proliferativo que puede

## 1 Introducción

---

conducir a fibrosis de pequeñas arterias y arteriolas coronarias y por tanto a remodelado vascular. El endotelio vascular, mediante la elaboración de inhibidores como el NO y la Bradicinina, está íntimamente involucrado en la regulación de la estructura vascular.

La fenocversión que permite a los miocitos adaptarse a las nuevas condiciones de carga mediante reexpresión de un programa fetal es modificada por factores tróficos derivados de la isquemia, la vejez y la diabetes, determinantes genéticos o reacciones ambientales.

Muchos investigadores estudian el mecanismo exacto mediante el cual un aumento de la carga mecánica que actúa sobre el miocito origina una transformación fenotípica de este. En la hipertrofia inducida por carga bien de volumen o de presión, la señal mecánica (stress o estiramiento) inicia una cascada de trayectorias de transducción de señales redundantes que conducen a la transcripción de mRNA produciendo un aumento de la síntesis de proteínas y la posterior hipertrofia. Este hecho implica que una entrada mecánica se traduce en un evento bioquímico que modifica la transcripción de genes en el núcleo<sup>39</sup>.

Un posible transductor es un complejo de adhesión focal, como las integrinas que conectan el citoesqueleto interno de la célula (que a su vez está conectado con el núcleo) a la MEC permitiendo que las células interactúen con su ambiente. En la matriz extracelular existen tirosin-cinasa fosforiladas y serintreoninas-cinasas que están implicadas en la señalización de la hipertrofia. Los pasos inmediatos críticos de la transducción de la señal mecánica no se conocen en su totalidad pero la disrupción del contacto célula-célula o célula-MEC secundario al estiramiento del miocito inducido por el estrés de la pared o por estímulos humorales produce una liberación de  $Ca^{2+}$  intracelular que origina la activación de la fosfatasa de calcineurina, que a su vez desfosforila el Factor de Transcripción NF-AT3, produciéndose su translocación al núcleo. En el núcleo el NF-AT3 interactúa con el factor de transcripción GATA4 que inicia la transcripción de genes que aumenta la síntesis de proteínas que conducen a la hipertrofia del miocito<sup>52</sup>. La disrupción del contacto célula-célula o célula-MEC es suficiente por si mismo para modular tanto el crecimiento celular como la apoptosis.

Los modelos de vías de crecimiento mas estudiados son los activados por neurohormonas acopladas a proteína G implicados en la regulación cardiovascular como la Ang II, el IGF-I, la insulina, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el TGF- $\beta_1$ . Estas vías de señalización probablemente amplifican las señales de crecimiento disparadas por el evento mecánico en sí mismo<sup>52, 53</sup>. Observaciones en animales de experimentación y en humanos, sugieren que la hipertrofia inducida por carga esta modulada por vías de señalización redundantes produciéndose el reclutamiento de cascadas de señalización alternantes cuando una vía es suprimida<sup>54</sup>.

La investigaciones actuales estudian la cinética básica de la disfunción miocárdica a nivel de la miosina, la posible utilización de la transferencia del gen del receptor adrenérgico, la participación del gen de la NOS en el proceso de adaptación, la existencia de un anormal acoplamiento excitación-contracción debido a redistribución de las corrientes de Ca<sup>2+</sup>, el papel del microtúbulo en determinar el movimiento de los sarcómeros y el origen multifactorial de la muerte celular y de la apoptosis<sup>55</sup>.

### 1.2.2. Origen

#### 1.2.2.1. Tipos de factores determinantes

Los factores que inician el crecimiento del ventrículo izquierdo se han investigado y se investigan ampliamente debido a la importancia que tiene la hipertrofia ventricular izquierda sobre la morbi-mortalidad cardiovascular<sup>56</sup>. Estos mecanismos subyacentes se intentan explicar por factores hemodinámicos como la presión sanguínea, el estrés de la pared, la precarga y la rigidez de la pared de las grandes arterias y por factores no hemodinámicos como los factores genéticos, factores de crecimiento, la activación del sistema nervioso simpático y la regulación del SRAA. En la tabla 4 se recogen factores que se han investigado y que tienen efecto independiente sobre la masa de VI.

# 1 Introducción

La tensión arterial y otros factores hemodinámicos de carga sobre el corazón solo explican una parte de la variabilidad de la masa de VI. La naturaleza de las sustancias humorales que pueden actuar sobre las células cardiacas durante la hipertensión arterial y el efecto que pueden tener sobre dichas células es diverso. En el esquema de la figura 4 se observa como una misma sustancia puede realizar acciones distintas e incluso tener efectos aparentemente opuestos. Estas sustancias se pueden producir exageradamente en el corazón debido, por un lado, a una predisposición genética y, por otro lado, al efecto facilitador que la sobrecarga hemodinámica de la hipertensión ejerce para que esa predisposición se exprese.

**Tabla 4. -Asociación entre masa VI y factores hemodinámicos y no hemodinámicos**

<b>FACTOR</b>	<b>FUERZA PRUEBAS PAPEL CAUSAL</b>
<b>Factores Hemodinámicos</b>	
Tensión arterial/estrés pared	Muy fuerte
Volumen VI	Muy fuerte
Contractilidad miocárdica intrínseca	Necesita confirmación
Viscosidad sanguínea	Necesita confirmación
<b>Factores no Hemodinámicos</b>	
Sexo	Fuerte
Raza	Fuerte
Genotipo	Fuerte
Obesidad	Muy fuerte
Edad	Fuerte (¿solo mujeres?)
Ingesta de sodio	Necesita confirmación
Alcohol	Necesita confirmación
GH y IGF-1	Fuerte
Resistencia insulina	Necesita confirmación
Hormona paratiroidea	Necesita confirmación
Angiotensina II	Necesita confirmación
Aldosterona(síntesis colágeno)	Necesita confirmación
Polimorfismo gen ECA	Necesita confirmación
Sistemas intercambiadores de Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> y contratransporte de Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup>	Necesita confirmación
Intracelular [ Ca <sup>2+</sup> ]	Necesita confirmación
Actividad renina plasmática	Discutido
Noradrenalina	Discutido
Intercambiador de Na <sup>+</sup> / Li <sup>+</sup>	Discutido

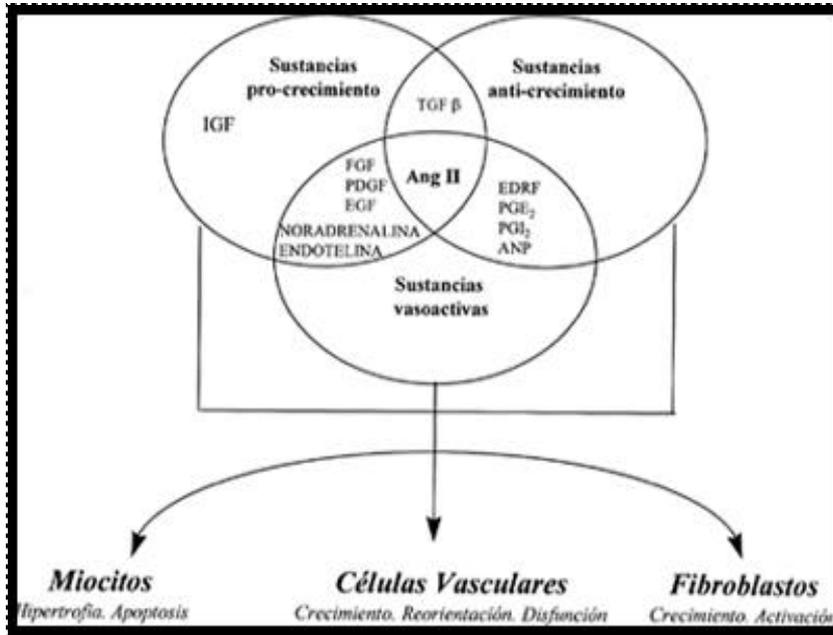


Figura 4. - Sustancias que contribuyen al desarrollo de la cardiopatía hipertensiva

## 1.2.2.2. Factores hemodinámicos

### Tensión arterial

Hace setenta años se comunicó por primera vez la posible relación causal entre la PA y la cantidad absoluta de masa de VI<sup>57</sup> lo que hizo pensar que la hipertrofia cardíaca es una respuesta del corazón que reduce el estrés de la pared y permite al ventrículo mantener su eficacia mecánica.

El Framingham Heart Study comprobó que el 10% de la variación experimentada por la masa de VI entre sujetos está justificada por las diferencias en las cifras medias de PAS durante 30 años<sup>58</sup>. También se observa que la PAM obtenida durante las horas de vigilia en sujetos hipertensos justifica del 10 al 25% de la variación de la masa de VI<sup>59, 60</sup> y que el bloqueo del descenso nocturno de la PA se asocia a un aumento de la misma<sup>61, 62</sup>.

Estudios de monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) han demostrado que tanto la masa como el grosor de la pared del ventrículo izquierdo

## 1 Introducción

---

se correlacionan mejor con el valor de la PA durante el día y/o a las 24 h, con el ritmo circadiano de la PA, con la ausencia de ritmo circadiano solo en mujeres y con el grado de variabilidad de la PA<sup>63-66</sup> y esto es debido a que la PAM medida de forma casual no refleja la carga impuesta al corazón y al árbol arterial por los cambios de presión que se producen a lo largo del día durante la actividad normal<sup>67</sup>. La MVI se correlaciona fundamentalmente con la PAS, indicando el impacto del volumen de eyección sobre la PP; en cambio el grosor de la pared se correlaciona sobre todo con la PD como reflejo del aumento de las resistencias periféricas<sup>68</sup>.

La PP depende del volumen latido, la rapidez de la eyección ventricular, las propiedades viscoelásticas de las grandes arterias, el tiempo de reflexión de las ondas, y las resistencias periféricas. La activación del sistema nervioso simpático aumenta el tamaño y la velocidad del vaciamiento de VI y por tanto aumenta la PP. En normotensos el aumento de la TA sistólica y de la PP eleva el estrés de la pared y se asocia a un aumento de la masa de VI<sup>69, 70</sup>.

La PP es un marcador del aumento de la rigidez de la pared de las arterias relacionado con la edad. A partir de los 50-60 años se produce un descenso de la PAD y aumento de la PAS que conduce a un aumento de la PP mas acentuado que el aumento de la PAM con dos consecuencias importantes: por un lado aumenta el estrés telesistólico del VI lo que conduce a mayor hipertrofia y a un aumento de las demandas miocárdicas de oxígeno; y por otro lado desciende la PAD hecho que compromete la perfusión coronaria y favorece la isquemia<sup>71</sup>.

Utilizando las poblaciones de los estudios EWPHE ( European Working Party on Hipertensión in the Elderly) y SIST.-EUR (SYSTolic hipertensión in elderly in EUROpe trial), Blacher y colaboradores<sup>72</sup> comprueban que el riesgo cardiovascular se asocia con la PAS. Sin embargo para cualquier valor de PAS, el riesgo cardiovascular fue mayor cuanto menor fue la PAD. El papel de la PP es confirmado en el seguimiento a largo plazo realizado por Benetos y colaboradores<sup>73</sup>, que demuestra que la población con aumento de la PAS y descenso de la PAD presenta mayor mortalidad cardiovascular. Verdecchia y colaboradores<sup>74</sup> en los pacientes del registro PIUMA encuentran que la PP

## 1 Introducción

---

ambulatoria es un potente marcador de riesgo cardiovascular y que predice la mortalidad cardiovascular de forma mas estrecha que la presión ambulatoria y la PP casual. .

En estudios trasversales se ha comprobado una asociación directa entre PP y aterosclerosis carotídea<sup>75, 76</sup> y masa ventricular izquierda<sup>77</sup>.

### **Estrés parietal**

En hipertensos alrededor del 40% de la variación de la masa del VI tiene su explicación en la carga total del ventrículo o estrés máximo de la pared meridional<sup>62, 78, 79</sup>.

### **Volumen de VI**

Un aumento del volumen telediastólico del VI conduce a hipertrofia de la variedad excéntrica por sobrecarga de volumen<sup>80, 81</sup>. La sobrecarga de presión origina un engrosamiento de la pared del VI sin que se produzca aumento del volumen de la cavidad, conduciendo a hipertrofia concéntrica.

La viscosidad de la sangre es un factor que también influye en la masa de ventrículo izquierdo<sup>82, 83</sup>.

#### **1.2.2.3. Factores no Hemodinámicos**

##### **Factores constitucionales y ambientales**

##### **Raza:**

Existen diferencias raciales en la incidencia de la HVI. En pacientes hipertensos se ha comprobado que la incidencia de HVI con similares niveles de presión arterial es mayor en individuos negros (73%) que en blancos (60%) y en estos mayor que en hispanos (53%)<sup>84</sup>.

Los sujetos de raza negra tienen mayor riesgo de desarrollar HTA y lesión orgánica relacionada con la hipertensión como deterioro de la función renal<sup>85</sup>,

## 1 Introducción

---

enfermedad renal terminal<sup>86</sup> e HVI tipo concéntrico<sup>87-89</sup>. El-Gharbawy y colaboradores<sup>90</sup> comparan pacientes hipertensos de raza negra y blanca, comprobando en los primeros mas incidencia de lesión orgánica a nivel cardiaco y renal con mayores niveles de hipertrofia concéntrica, microalbuminuria, hiperfiltración glomerular y retención de sodio, considerando la posible existencia de un factor genético en los individuos de raza negra, quizás relacionado con la ausencia de descenso nocturno de la tensión arterial.

Otros autores han demostrado que los individuos de raza negra hipertensos no tratados tienen un índice de masa de VI y grosor relativo de la pared significativamente mayor que los individuos de raza blanca, y mayor deterioro de la función diastólica<sup>91</sup>.

### Género

El género influye en la masa de ventrículo izquierdo. Durante la infancia la masa de VI no difiere entre ambos sexos, lo que hace pensar que el número inicial de cardiomiocitos es probablemente igual en hombres y en mujeres. La diferencia se produce en la pubertad cuando las influencias hormonales género-específicas se imponen al patrón anatómico original establecido genéticamente. La diferencias en el incremento de la masa VI aumentan durante la adolescencia y permanecen constantes en la edad adulta. Estas diferencias de sexo son debidas a un aumento simétrico tanto en la dimensión de las cámaras como en el grosor de la pared no existiendo diferencias en el grosor relativo de la pared entre los sexos. Las mujeres tienen menos masa de VI para el mismo grado de hipertensión arterial, diferencias que en parte se pueden explicar por la menor masa muscular magra de la mujer y por las diferencias hormonales<sup>92, 93</sup>.

En el estudio Framingham, el 31% de los varones y el 57% de las mujeres con hipertensión arterial sistólica aislada presentaban aumento de la masa de VI siendo la hipertrofia concéntrica más frecuente en las mujeres y la excéntrica en los hombres<sup>94</sup>.

Algunos estudios han insinuado que existen determinantes de la masa de VI específicos del sexo, así en el estudio Tecumseh realizado en adultos normotensos, la HVI en los varones se asociaba a indicios de aumentos de la actividad simpática e hiperinsulinemia, mientras que en las mujeres la obesidad era el principal determinante de la HVI. En éstas también se ha encontrado mayor efecto de bata blanca que en los varones<sup>95</sup>.

Kupari y colaboradores<sup>96</sup> comprueban que las diferencias sexo-específicas desaparecen cuando las diferencias hemodinámicas, el estilo de vida y las características de hombres y mujeres son incluidas en el análisis estadístico. Sin embargo otros autores demuestran mayor masa de VI en hombres que en mujeres aun después de controlar la presión arterial, sin cambios en los parámetros de función sistólica o diastólica<sup>92</sup>.

El estudio LIFE que valora mediante ecocardiografía a 944 pacientes con hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiograma, observa diferencias significativas asociadas al género, presentando el sexo femenino mejor función sistólica valorada tanto por la FE como por el Acortamiento fraccional medio, el acortamiento fraccional corregido con el estrés y el estrés telesistólico circunferencial<sup>97</sup>, planteando la hipótesis de que los hombres tienen agotada la reserva hipertrófica por el mayor crecimiento fisiológico del ventrículo izquierdo que se produce durante la pubertad, respondiendo ante una sobrecarga de presión con un menor aumento del grosor de la pared y menor capacidad para normalizar el estrés de la pared y mantener la función sistólica.

### **Genotipo**

El número de cardiomiocitos humanos está determinado genéticamente y alcanza la cantidad final en el primer año de vida cuando la actividad mitótica cesa. Probablemente el genotipo es el estímulo primario para la construcción de la arquitectura miocárdica sobre la que posteriores estímulos determinan el grado de crecimiento del tamaño de la célula. Este efecto genético se ha demostrado en estudios de gemelos como el de Harshfield y colaboradores<sup>98</sup> y en estudios de

## 1 Introducción

---

cohorte como el HyperGEN<sup>99</sup> que demuestran que la variabilidad en la masa de VI en parte está determinada genéticamente. El genotipo heredado normal puede ser alterado por la transducción de señales de estrés mecánico, a través de la activación de cascadas de protein-cinasas de fosforilización y la expresión temprana de genes como c-fos, c-myc, c-jun y Egr-I que conducen a un aumento en la síntesis de proteínas y la respuesta tardía de producción local de neurohormonas y de genes como los de la cadena pesada de  $\beta$ -miosina y  $\alpha$ -actina esquelética, que alteran la estructura del tejido

### Edad

La edad y la hipertensión afectan adversamente al sistema cardiovascular y el corazón esta siempre implicado. Los cambios de la enfermedad cardiaca hipertensiva y del corazón anciano son similares, afectan a todas las estructuras miocárdicas e incluye hipertrofia y fibrosis ventricular, deterioro de la función ventricular y de la hemodinámica coronaria. Sin embargo los mecanismos fisiopatológicos subyacentes son distintos.

La hipertensión y la edad son factores de riesgo independientes de mortalidad y morbilidad cardiovascular. La hipertensión no es una manifestación fisiológica de la edad pero su incidencia aumenta en sujetos mayores y la elevación de la PA acelera los cambios relacionados con la edad. Así mismo las alteraciones relacionadas con la hipertensión arterial son más pronunciadas en sujetos mayores y la edad modifica la presentación clínica, estrategias terapéuticas y pronóstico de la enfermedad hipertensiva<sup>100</sup>.

En el estudio Framingham se comprueba que la incidencia de HVI aumenta desde un 6% en sujetos menores de 30 años hasta un 43% en mayores de 70 años, alcanzando el 50% en mujeres de edad avanzada<sup>10</sup>. Lindroos y colaboradores<sup>101</sup> encuentran una prevalencia de HVI superior al 70% en una muestra no seleccionada de mas de 500 sujetos ancianos.

La fibrosis ventricular relacionada con la edad, aún en ausencia de hipertensión arterial, se produce tras la necrosis y apoptosis de los miocitos.

## 1 Introducción

---

Hay un aumento de depósito de colágeno intersticial y perivascular, una alteración en la proporción entre colágeno tipo I y III y menor degradación del colágeno sin aumento de la síntesis, hecho este último que diferencia la fibrosis relacionada con la edad de la fibrosis de la hipertensión. Otra diferencia es que los fármacos IECAs no producen regresión de la fibrosis del anciano.

La edad y la HTA tienen efectos aditivos sobre las alteraciones que originan en la hemodinámica coronaria. El deterioro de la hemodinámica coronaria asociado con la edad y la hipertensión es el resultado de cambios estructurales y funcionales que alteran la vasorelajación coronaria tanto por depósito de colágeno perivascular como por depósito intersticial. Esta alteración de la hemodinámica coronaria que ocurre con la edad tampoco mejora con el tratamiento antihipertensivo.

Los pacientes ancianos presentan disfunción diastólica debida a una disminución de la capacidad máxima de secuestrar  $Ca^{2+}$  a nivel del retículo sarcoplásmico con prolongación del tiempo de relajación isovolumétrico y a un acúmulo de colágeno extracelular que disminuye la compliance ventricular. Hasta un 50% de los ancianos con fallo cardíaco tienen conservada la función sistólica.

De Simone y colaboradores<sup>102</sup> encontraron que la hipertrofia ventricular izquierda aumenta con la edad cuando se identifica mediante el criterio  $mvi/alt^2$ ,<sup>7</sup>. La edad se relaciona positivamente con la masa de VI en mujeres aparentemente normales pero no en hombres, hecho que puede estar en relación con los cambios hemodinámicos y hormonales que se producen tras la menopausia en que aumenta el volumen sanguíneo. En la mujer hipertensa se pueden unir tres estímulos como la hipertensión, la obesidad y la edad que originan una mayor hipertrofia miocárdica.

### **Tamaño corporal**

En presencia de unas condiciones de carga cardíaca normales el tamaño corporal es el determinante más importante del tamaño cardíaco, pero no contrarresta totalmente el efecto de las hormonas masculinas<sup>103</sup>.

El impacto del tamaño corporal en la masa de VI depende de la cantidad de masa corporal magra, de tal manera que cuando se produce un aumento del peso por aumento de la masa grasa, se pierde la relación fisiológica entre tamaño corporal y masa de VI. Si la composición del cuerpo esta severamente alterada como ocurre con la obesidad, la normalización de la masa de VI con el peso corporal y otras medidas dependientes del peso como la superficie corporal no representan el tamaño corporal real<sup>104</sup>.

En adultos se ha determinado que la cantidad ideal de masa corporal magra genéticamente programada ha de ser proporcional a la altura<sup>(2,7)105</sup>. La altura depende del tamaño del esqueleto que a su vez esta relacionado con la masa muscular que es la masa magra. Para relacionar la masa de VI con la altura esta se eleva al cubo y se llama señal alométrica. La relación masa de VI / altura<sup>2,7</sup> se utiliza para medir el impacto de las anomalías de la composición corporal en la anatomía del ventrículo izquierdo.

El mecanismo a través del cual la masa corporal magra metabólicamente activa influye en la magnitud de la masa de VI está relacionado con los requerimientos metabólicos para mantener un balance energético en reposo y esto también esta genéticamente determinado. La altura, la carga cardiaca y el género son los mayores determinantes fisiológicos del crecimiento cardiaco<sup>106</sup>.

### Obesidad

La obesidad es muy frecuente en pacientes hipertensos y es un factor de confusión en la relación entre presión arterial y estructura y función cardiaca. La asociación obesidad-hipertensión puede tener un efecto multiplicativo en el riesgo de morbilidad cardiovascular, aunque el posible efecto adverso independiente de la obesidad no se ha comprobado en todos los estudios epidemiológicos<sup>107-109</sup>.

En pacientes obesos hipertensos o normotensos, el patrón de crecimiento ventricular más frecuente es el excéntrico con un tamaño de las cámaras ventriculares en el rango alto-normal o ligeramente dilatadas debido a un gasto cardiaco y un volumen plasmático aumentado. El remodelado concéntrico es

## 1 Introducción

---

menos frecuente y la hipertrofia concéntrica es dos veces más frecuente en obesos que en hipertensos con peso normal quizás por el componente reológico de las resistencias periféricas que contribuye a un mayor grosor de la pared ventricular izquierda. En pacientes con hipertensión esencial Schmieder y colaboradores<sup>110</sup> han comprobado que la obesidad por si misma se asocia con un aumento de la masa de VI, sobre todo con hipertrofia excéntrica.

La obesidad afecta al desarrollo de la hipertrofia ventricular en ambos géneros, sin embargo de Simone y colaboradores<sup>102</sup> encuentran que el efecto de la obesidad en la anatomía cardiaca es mayor en mujeres que en hombres y que las mujeres obesas normotensas tiene mayor masa de VI independientemente de la tensión arterial. Este efecto es más pronunciado en presencia de hipertensión arterial con una incidencia de HVI que llega al 58% en mujeres obesas e hipertensas.

### **Ingesta de sal**

En pacientes con hipertensión arterial esencial la entrada de sal en la dieta es un determinante independiente de HVI junto con la presión sanguínea y la obesidad y la incidencia de HVI es mayor en pacientes con alta entrada de sal en la dieta<sup>111</sup>.

### **Sistema simpático**

Los primeros indicios que relacionaron el sistema simpático con el desarrollo de la HVI provienen de estudios que emplearon agonistas y antagonistas simpaticomiméticos en animales de experimentación<sup>112</sup>. Los investigadores observaron que desarrollaban hipertrofia ventricular izquierda sin cambios apreciables en la PAS sugiriendo que actuaban directamente sobre las células miocárdicas. Esta hipótesis se reforzó al encontrar que la noradrenalina actuando a través de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos de miocitos cultivados, inducía activación de los proto-oncogenes que estimulan el crecimiento<sup>113</sup>.

## 1 Introducción

---

Sin embargo los estudios clínicos que intentan relacionar concentraciones de catecolaminas circulantes y masa ventricular obtienen resultados contradictorios<sup>114</sup>.

### **Contratransporte $\text{Na}^+$ - $\text{Li}^+$**

El contratransporte  $\text{Na}^+$ - $\text{Li}^+$  es un mecanismo de transporte iónico transmembrana relacionado con la actividad del antiporte  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  de la membrana celular, que está implicado en la regulación de la reabsorción tubular proximal de  $\text{Na}^+$ , de la contractilidad de las CMVL, del pH intracelular y del crecimiento y replicación celular y que en un 50% de los pacientes con hipertensión arterial está elevado<sup>115, 116</sup>.

La actividad del contratransporte  $\text{Na}^+$ - $\text{Li}^+$  se considera un marcador preclínico de hipertensión esencial al encontrarse elevada en algunos individuos en los primeros estadios de la hipertensión y en descendientes normotensos de padres hipertensos<sup>117</sup>.

Niveles elevados de la actividad del contratransporte  $\text{Na}^+$ - $\text{Li}^+$  se han relacionado con las complicaciones más agresivas de la hipertensión. En hipertensos esenciales, diversos autores encuentran elevada actividad de este transportador y mayor filtración glomerular<sup>118</sup>, excreción de albúmina<sup>119</sup> y masa de VI<sup>120</sup>.

### **Factores moduladores del crecimiento**

#### **Insulina y Resistencia a la insulina**

La insulina tiene efecto vasodilatador directo, ejerce un efecto estimulante del crecimiento en los cardiomiocitos y en los vasos sanguíneos y aumenta la producción de colágeno por los fibroblastos, participando en el desarrollo de la hipertrofia miocárdica y en el remodelado vascular<sup>121</sup>.

## 1 Introducción

---

En la HTA se ha comprobado que existe una resistencia selectiva a la acción de la insulina a nivel del músculo esquelético y la grasa, sitios clásicos de la acción de la insulina, disminuyendo la entrada de glucosa insulín-dependiente, lo que conlleva a una hiperinsulinemia compensadora. Esta resistencia no existe a nivel del riñón, sistema nervioso simpático y sistema cardiovascular<sup>122</sup>.

La resistencia a la entrada de glucosa mediada por insulina es un fenotipo complejo al que contribuyen factores tanto genéticos como de estilo de vida. El **Síndrome de Resistencia** a la insulina incluye obesidad, hiperinsulinemia, dislipemia, hipertensión, hipercoagulabilidad y aumento del riesgo de desarrollar aterosclerosis<sup>123</sup>.

La posibilidad de que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia puedan contribuir a aumentar la tensión arterial en pacientes hipertensos se ha investigado ampliamente y se han propuesto diversos mecanismos patogénicos aunque los estudios clínicos y epidemiológicos obtienen resultados contradictorios<sup>124-127</sup>.

Actualmente se acepta la *“Hipótesis de la Insulina”*<sup>122,123</sup> de la hipertensión que postula que la resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia puede estar casualmente relacionadas con el desarrollo de la hipertensión y de sus complicaciones, contribuyendo al desarrollo de la hipertensión de forma parecida a como lo hacen otros factores como la sal, el sistema simpático o el SRA

De forma aguda la insulina es vasodilatadora en la mayoría de los lechos vasculares, existiendo una acción balanceada entre la vasodilatación directa y la vasoconstricción secundaria a la acción simpática siendo el efecto neto de vasodilatación, sin embargo pueden existir diferencias entre los efectos a corto plazo en sujetos normales y los efectos prolongados de la hiperinsulinemia en pacientes con predisposición a expresar efectos prohipertensivos<sup>128</sup>.

Se ha demostrado que si bien la insulina aumenta la actividad simpática noradrenérgica hacia el músculo esquelético, este efecto puede ser superado por la acción vasodilatadora directa de la insulina. Esta acción es defectuosa en los individuos hipertensos que presentan una dilatación atenuada y que junto al

## 1 Introducción

---

aumento de la actividad simpática permiten que la insulina eleve la tensión arterial en estos individuos. El papel de la interacción sistema nervioso simpático/hiperinsulinemia en la patogénesis de la hipertensión en situaciones de hiperinsulinemia permanece sin resolver<sup>121, 122,128</sup>.

La insulina y la Ang II pueden interactuar para tener acciones hipertensinógenicas. La insulina aumenta la respuesta de las células mesangiales a la AngII<sup>129</sup>. En ratas obesas Zucker resistentes a la insulina/ hiperinsulinémicas se ha demostrado un aumento de la presión sanguínea sensible a la AngII. Los fármacos inhibidores de la ECA previenen el desarrollo de hipertensión inducida por hiperinsulinemia lo que sugiere que es necesario la integridad funcional del SRA para que se desarrolle totalmente la hipertensión inducida por insulina<sup>130</sup>. En humanos son necesarios mas estudios ya que existen personas hiperinsulinémicas con resistencia a la insulina y bajos niveles de actividad renina-plasmática(ARP)<sup>131</sup>.

En situaciones de resistencia a la insulina existe una alteración en el metabolismo cationes divalentes, que consiste en un aumento de la concentración de calcio intracelular  $[Ca^{2+}]_i$  y un descenso de la concentración de magnesio intracelular  $[Mg^{2+}]_i$  en las CMVL asociado a una disminución del transporte de glucosa. Estos trastornos pueden contribuir a la resistencia a la acción vasodilatadora de la insulina/IGF-I que origina un aumento de la resistencia vascular periférica<sup>121, 122,128</sup>.

Parte de los efectos que sobre el crecimiento y la aterosclerosis son atribuidos a la insulina pueden ser mediados a través de los receptores de IGF-I, directamente por el IGF-I o indirectamente a través de las altas concentraciones de insulina.

Cuatro grandes estudios prospectivos demuestran que la hiperinsulinemia es predictor de enfermedades cardiovasculares, encontrando una asociación máxima en una población de Finlandia que presenta altos índice de patología cardiovascular<sup>133-136</sup>. También se ha demostrado relación entre resistencia a la insulina y lesiones ateroscleróticas carotídeas, así la hiperinsulinemia parece ser un predictor de accidente cerebrovascular<sup>125, 137</sup>.

# 1 Introducción

En hipertensos la enfermedad renal se ha relacionado con el síndrome de resistencia a la insulina. La microalbuminuria es un índice relacionado con el riesgo de enfermedad renal y cardiovascular. Algunos estudios<sup>138, 139</sup>, pero no todos<sup>140, 141</sup>, relacionan los niveles de insulina plasmática o los índices de resistencia a la insulina con la microalbuminuria. La hiperfiltración glomerular, un cambio funcional renal que precede a la glomeruloesclerosis, se asocia con la obesidad y ésta aumenta el efecto de la hipertensión en la albuminuria. La hiperinsulinemia endógena aumenta la reabsorción renal de sodio, mecanismo que puede contribuir a la hipertensión relacionada con la obesidad.

Los estudios que relacionan la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia con el desarrollo de hipertrofia ventricular, la masa de VI y los parámetros de función cardiaca son contradictorios<sup>96, 142-157</sup> (Tabla 5)

**Tabla 5. - Estudios que relacionan la Insulina con la masa VI en humanos**

Estudio	Refer	Ecocardio	Método	Sujetos	Resultados	Confusión
Sassón et al	142	Si	TTGIV	Obesos n=40	Si	Edad, IMC, TA
Avignon et al	143	Si	TTGIV	Obesos n=24	No	Edad MCM CC TG GPA
Paolisso et al	144	Si	Clamp	HT n=26	Si	Edad IMC CC, TA
Vetta et al	145	Si	ACCOG	Obeso/delgado n=29/20	Si/ No	IMC
Rabkin et al	146	Si	IPA	DM tipo II n=23	No	IGF-1 IGF-2 GH
Jelenc et al	147	Si	IPA	HT n=30	No	¿?
Ohya et al	148	Si	IPA+IP2h	HT/NT n=180/210	Si	Edad TAS IMC
Costa et al	149	Si	IPA	HT n=29	No	¿?
Kupari et al	96	Si	IPA	N=93	No	Peso TAS
Sharp et al	150	Si	IPA	HT/NT	Si / No	TA IMC
Kamide et al	151	Si	Clamp	HT n= ¿?	Si	¿?
Tomiyama et al	152	Si	Peptido C	HT n=52	Si	no
Lind et al	153	No (EKG)	IPA	HT n=58	Si	Edad Género IMC TA FC
Lind et al	154	Si	Clamp	HT n=50	Si	Edad Género IMC CC
Phillips et al	155	Si	TTGIV	HT n=29	Si	TA IMC
Chen et al	156	Si	Peptido C	HT/NT =1315	No	Edad, Género IMC TA CC
Verdecchia et al	157	Si	IP2h	HT n=101	Si	Sexo IMC TA IGF-1

TSGO= Test sobrecarga oral glucosa TTGIV= Test tolerancia glucosa iv

ACCOG= Área bajo la curva tras test sobrecarga oral glucosa

Clamp= Técnica del clamp de insulina euglicémico

IPA= Insulina plasmática en ayunas IP2h= Insulina plasmática a las 2h del TSGO

HT= sujetos con hipertensión arterial DM= Diabetes mellitas NT = sujetos normotensos

CC= relación cintura cadera TG = Triglicéridos GPA= Glucosa plasmática ayunas IGF= Factor de crecimiento insulin-like

GH = Hormona crecimiento TAS= Tensión arterial sistólica FC= frecuencia cardiaca IMC= Índice masa corporal MCM=

Masa Corporal magra

Existen estudios que sugieren que la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia pueden contribuir a la hipertrofia ventricular concéntrica y a la disfunción diastólica tanto en normotensos como en hipertensos si existen antecedentes familiares de hipertensión arterial, como demuestran Grandi y colaboradores<sup>158</sup>, que en su estudio concluyen que la predisposición genética a la hipertensión se asocia con una sensibilidad a la insulina reducida y afecta a la respuesta del miocardio a los niveles elevados de insulina induciendo mayor deterioro de los parámetros de función probablemente debido a una mayor producción de colágeno y al desarrollo de fibrosis intersticial en la pared del miocardio.

Quiñónez Galván y colaboradores<sup>159</sup> estudian 50 pacientes no diabéticos con amplios rangos de edad, tensión arterial e IMC determinando las concentraciones plasmáticas de insulina y los índices de secreción tras un test de sobrecarga oral de glucosa y determinando la sensibilidad a la insulina mediante la técnica de clamp, encontrando que ni la concentración ni los parámetros de secreción o acción son determinantes independientes de la masa de VI y si lo son, la TA y el IMC, concluyendo los autores que los factores hemodinámicos son los dominantes en la génesis de la HVI.

Los niveles de glucosa en plasma, per se, pueden contribuir al proceso de crecimiento ventricular. Se ha comprobado que los individuos hipertensos con diabetes tienen mayor HVI que los hipertensos no diabéticos con similares niveles de tensión arterial<sup>160</sup>. In vitro la glucosa por si misma puede estimular el crecimiento de las células musculares vasculares lisas<sup>161</sup>.

### **Sistema Renina –Angiotensina**

Las acciones del SRA tanto del componente sistémico como del tisular conducen a minimizar las pérdidas de sodio y agua a nivel renal y a mantener la PA. La Ang II es un potente mediador del estrés oxidativo y estimula la liberación de citocinas y la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria que median la

## 1 Introducción

---

inflamación de la pared de los vasos. Las células inflamatorias liberan enzimas, incluida la ECA, que generan AngII. Este mecanismo local de retroalimentación positivo origina que en la pared del vaso exista estrés oxidativo, inflamación y disfunción endotelial. La Ang II a largo plazo actúa directamente como factor de crecimiento en las CMVL y puede estimular la producción local de metaloproteinasas y del inhibidor del activador del plasminógeno. Así la Ang II promueve la vasoconstricción, inflamación, trombosis y remodelado<sup>162</sup> (Tabla 6).

**Tabla 6.-Acciones vasculares directas de angiotensina**

<b>Efecto vascular</b>	<b>Manifestación</b>
Vasoconstricción	Estimulación receptor tipo I de Ang II Liberación endotelina y norepinefrina Reduce actividad de NO y Peroxinitrito
Inflamación	Activa NADH/NADPH oxidasa. Produce anión superóxido Induce expresión de MCP-1, VCAM, TNF- $\alpha$ , IL-6 Activa monocitos/macrofagos
Remodelado	Estimula migración cel. musculares lisas, hipertrofia y replicación Induce PDGF, bFGF, IGF-I, TGF- $\beta$ <sub>1</sub> Estimula producción glucoproteinas matriz y metaloproteinasas
Trombosis	Estimula síntesis PAI-1. Altera relación tPA/PAI-1 Activa plaquetas, aumenta agregación y adhesión

MCP-1= Proteína 1 quimiotactica de monocitos; TNF- $\alpha$  = Factor necrosis tumoral;  $\alpha$ IL6=Interleucina 6; PDGF= Factor crecimiento derivado de plaquetas; bFGF =Factor crecimiento fibroblasto básico b;TGF- $\beta$ = Factor crecimiento transformador  $\beta$ . PAI-1= Inhibidor activador plasminógeno-1

Es evidente que el SRA desempeña un papel crítico en la patogenia de la HVI<sup>163</sup>. La Ang II contribuye al desarrollo de HVI mediante mecanismos hemodinámicos y no hemodinámicos<sup>164</sup>.

Desde el punto de vista hemodinámico, la Ang II activa los receptores AT1 vasculares por lo que aumenta la presión arterial y la postcarga y activa los receptores AT1 renales que originan retención de sodio y expansión de volumen y aumento de la precarga.

## 1 Introducción

---

La existencia de mecanismos no hemodinámicos se basa en la hipótesis de que la AngII ejerza un efecto estimulante del crecimiento de los miocitos y aumenta la producción de proteínas de matriz por los fibroblastos. Diversos experimentos realizados en células en cultivo y en modelos de animales han demostrado claramente los efectos cardiotróficos de la Ang II<sup>165</sup>. Todos los componentes del sistema se encuentran en el tejido cardíaco, donde su expresión es regulada por el estrés local<sup>166,167</sup>. En modelos experimentales de sobrecarga de volumen se ha demostrado sobrerregulación de la ECA y de renina cardíacos y en modelos de sobrecarga de presión se produce un aumento del angiotensinógeno y del gen del receptor AT-1. En corazones humanos hipertrofiados también se ha demostrado un aumento del angiotensinógeno en la región subendocárdica<sup>168</sup>. La Ang II producida localmente puede facilitar la liberación de catecolaminas de las terminaciones nerviosas del miocardio con el consiguiente efecto en la hipertrofia. La Ang II modula la sobrerregulación del IGF-I cardíaco y del mRNA de su receptor<sup>169</sup>.

En la HTA esencial se ha demostrado que concentraciones excesivamente altas de Ang II en relación con el índice de excreción renal de sodio se asocian a una exagerada respuesta de hipertrofia ventricular. Concentraciones relativamente elevadas de AngII tras una ingesta alta de sal oral se correlacionan con la masa de VI independientemente de la presión ambulatoria<sup>170</sup>.

Los resultados de los estudios sugieren que en la HTA esencial humana existe una inadecuada supresión de AngII y/o una hiperrespuesta de Ang II que modula los cambios estructurales del VI al aumento de la carga de presión. Esta hipótesis está apoyada por los estudios terapéuticos que demuestran un descenso de la masa VI en pacientes hipertensos tratados con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs) o con bloqueantes de los receptores AT1<sup>171</sup>.

Du Cailar y colaboradores<sup>172</sup> estudian 333 hipertensos esenciales con objeto de comprobar si la distinta actividad del SRA valorada como la ARP tiene efecto en la morfología del VI, encontrando que en los pacientes con bajos niveles de renina predomina la HVI excéntrica probablemente por sobrecarga de volumen y que en los pacientes con altos niveles de renina predomina la HVI concéntrica, señalando los autores que la existencia de valores plasmáticos normales de renina indica la existencia de una disfunción del sistema renina-angiotensina.

### **Aldosterona**

La Aldosterona es un factor de crecimiento del tejido miocárdico, especialmente del componente no miocítico. En varios modelos experimentales de hipertensión se ha mostrado como un importante inductor de remodelado miocárdico. Weber y Brilla concluyen que la combinación de hipertensión arterial y elevadas concentraciones circulantes de aldosterona se asocian con excesivo acúmulo de colágeno y fibrosis miocárdica<sup>44</sup>.

En pacientes con hipertensión ligera-moderada, Duprez y colaboradores<sup>173</sup> han encontrado una discreta correlación entre las concentraciones de renina y aldosterona y la masa ventricular izquierda, que es independiente de la PA; además encuentran correlación entre las concentraciones de aldosterona inapropiadamente altas, tras supresión con dieta rica en sal, y el aumento de la masa del VI y el deterioro de la función sistólica.

### **1.2.3. Consecuencias de la HVI**

#### **1.2.3.1. HVI como factor de riesgo cardiovascular**

Los datos del Estudio Framingham han demostrado contundentemente que la HVI es un potente predictor del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, independiente incluso del grado de hipertensión arterial, ofreciendo una información pronóstica superior a la obtenida con la valoración de

## 1 Introducción

---

los tradicionales factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la diabetes o la hipercolesterolemia<sup>24</sup>.

La HVI aumenta de manera significativa el riesgo de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, accidentes cerebrovasculares, arritmias ventriculares y muerte súbita.

El Framingham Heart Study también demostró que la masa VI predice de forma estrecha la mortalidad cardíaca, la mortalidad por todas las causas y los eventos coronarios en adultos de más de 40 años y que el índice de masa de VI y la edad eran los únicos predictores independientes. Es evidente que la masa del VI determinada mediante ecocardiografía refleja la suma de los efectos adversos que sobre el corazón y los vasos origina el aumento de la carga hemodinámica y que cuando esa masa está elevada predispone directamente a complicaciones. Si se considera la masa de VI una variable continua, existe una relación relativamente lineal entre el riesgo cardiovascular y la cantidad absoluta de masa. Durante 4 años de seguimiento en el Framingham Heart Study, se observó que cada aumento de 50g/m de la masa de VI iba asociado a un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de 1,49 en los varones y de 1,57 en las mujeres. El efecto sobre la mortalidad cardiovascular era aún más llamativo, con un riesgo relativo de 1,73 por cada 50 g/m en los varones y de 2,12 en las mujeres<sup>24</sup>. El mecanismo de esta asociación no está definido pero la masa de VI se considera una determinación biológica que refleja e integra el efecto acumulado que durante mucho tiempo diversos factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares ejercen sobre el sistema cardiovascular

Según el patrón geométrico de crecimiento ventricular izquierdo varía la frecuencia de eventos cardiovasculares, así Koren y colaboradores<sup>25</sup> siguieron durante 10 años a pacientes hipertensos comprobando que la incidencia de eventos cardiovasculares era del 30% en pacientes con HVI concéntrica, del 25% en aquellos con HVI excéntrica, del 15% en los que presentaban remodelado concéntrico y del 9% en los que tenían una masa de VI normal.

### 1.2.3.2. HVI y alteraciones funcionales miocárdicas

Existen muchos trabajos que estudian el efecto que la HVI tiene sobre la función sistólica y diastólica<sup>174-176</sup>. En la historia natural de la hipertrofia ventricular hipertensiva se pueden producir anormalidades tanto en la función diastólica como en la sistólica desde etapas tempranas y cada una de ellas o ambas pueden desembocar en Insuficiencia Cardíaca<sup>177</sup>.

Las alteraciones de la función diastólica parecen ser más precoces, observándose incluso en hijos normotensos descendientes de hipertensos que durante el seguimiento desarrollan hipertensión leve, aunque no tengan aumento de la masa de VI. Esta disfunción es secundaria a la alteración en la relajación ventricular<sup>178</sup>.

Esta alteración de la relajación de VI en pacientes hipertensos con o sin hipertrofia, es una respuesta precoz del corazón y puede ser consecuencia de los cambios en la arquitectura del corazón hipertrofiado y debido a una situación de isquemia miocárdica secundaria a enfermedad microvascular y a desequilibrios entre la demanda y el aporte de oxígeno por aumento de la distancia entre los capilares<sup>179</sup>. Otros factores que pueden influir en los cambios en la función diastólica son la edad, la precarga y la carga de PA<sup>180, 181</sup>.

Algunos estudios demuestran mejorías de la función sistólica del VI en sujetos jóvenes con hipertensión límite, sin embargo de Simone y colaboradores<sup>79</sup> señalan que los estudios que muestran fracciones de eyección y de acortamiento de VI medidas en el endocardio como normales o supranormales, quizás reflejen un equívoco conceptual ya que el nivel medio de estrés al final de la sístole se aplica a la parte media de la pared, no al endocardio.

En el Estudio LIFE donde se realiza estudio ecocardiográfico a 964 pacientes hipertensos con hipertrofia en el electrocardiograma (11% de la muestra total) se ha comprobado que los pacientes hipertensos con HVI presentan una alta incidencia de deterioro de la función sistólica (26%) cuando esta es valorada por parámetros no convencionales como el acortamiento medio (AM) y el estrés

## 1 Introducción

---

telesistólico meridional (mESS) y que estos parámetros estaban mas deteriorados en los pacientes con hipertrofia o remodelado concéntrico<sup>175</sup>.

### 1.2.3.3. HVI y Alteraciones coronarias

Existe una relación entre la enfermedad cardiaca coronaria y la HVI. La HVI es un potente predictor de enfermedad cardiaca coronaria y si la geometría es concéntrica esta asociación es mas estrecha. La HVI se asocia con factores de riesgo para aterosclerosis y con los mecanismos que precipitan los ataques cardiacos agudos y por si misma y directamente, predispone y agrava los ataques coronarios a través de diversos mecanismos biológicos como: aumento de los requerimientos de O<sub>2</sub> en relación con la geometría ventricular izquierda, hipertensión coronaria con disfunción endotelial y disminución de la reserva coronaria, disfunción diastólica y remodelado estructural del miocardio y del lecho vascular. Estas alteraciones pueden empeorar por enfermedad cardiaca coronaria subyacente y pueden potencialmente ser mantenidas por mecanismos de bucle. Un estadio reconocible de hemodinámica coronaria anormal en el contexto de la HVI es la disminución de la reserva coronaria en ausencia de otros signos de enfermedad cardiaca, hecho que ocurre precozmente.

Koren y colaboradores<sup>25</sup> fueron los primeros que informaron de la asociación independiente entre geometría ventricular concéntrica y mayores índices de eventos coronarios. En diez años de seguimiento los índices de mortalidad cardiovascular fueron de 1,6,10 y 24% en individuos con geometría ventricular normal, con remodelado concéntrico, con hipertrofia excéntrica y con hipertrofia concéntrica respectivamente. La mayoría de los pacientes de esta muestra eran normales al inicio del estudio y principalmente desarrollaron infarto agudo de miocardio.

La HVI caracteriza un fenotipo que tiene un alto riesgo cardiovascular con una probabilidad de que le ocurran eventos adversos de dos a cuatro veces mayor. La HVI en si misma se asocia a eventos coronarios adversos aunque se desconoce el mecanismo exacto de esta asociación. La HVI se asocia con la aterosclerosis y su presencia, “per se”, puede acelerar la evolución hacia la isquemia

## 1 Introducción

---

miocárdica<sup>182</sup>. Ghali y colaboradores han demostrado en 785 pacientes que tenían indicación clínica de estudio coronariográfico, que la HVI aumenta el riesgo relativo de mortalidad al doble en sujetos con enfermedad arterial coronaria y al cuádruple en aquellos con arterias coronarias epicárdicas normales<sup>183</sup>. Los autores del estudio PIUMA<sup>184</sup> demuestran similar prevalencia inicial en HVI entre los participantes del estudio que durante el seguimiento desarrollan eventos cardiovasculares (36%) o cerebrovasculares (37%).

Manolis y colaboradores<sup>185</sup>, estudian pacientes hipertensos con HVI encontrando que los que tienen isquemia miocárdica con el estrés pero con arterias epicárdicas normales tiene mayor sobrepeso, mayor PAS, mayor tendencia a tener arritmias ventriculares y peor perfil lipídico. Estos sujetos en el Ecocardiograma tienen mayor hipertrofia ventricular predominantemente apical y mayor dilatación de aurículas y ventrículos.

En el Estudio LIFE<sup>186</sup> no se observa relación entre la existencia de enfermedad coronaria y los índices de llenado diastólico, hallazgos que los autores justifican por los siguientes motivos :

- 1) la HVI en pacientes sin EAC puede tener efectos en la relajación diastólica precoz similar a los vistos en pacientes con obstrucción coronaria significativa.
- 2) La EAC puede ocasionar tanto alteraciones de la relajación como patrones restrictivos y esto puede ejercer efectos opuestos sobre la relación E/A, TD y TRIV que puede balancear los resultados contrarios encontrando valores normales.
- 3) La edad es un factor bien conocido de relajación anormal independientemente de la existencia de EAC o HVI.
- 4) Los criterios clásicos de llenado ventricular pueden no ser lo suficientemente sensibles o específicos para detectar cambios en la función diastólica.

### 1.2.3.4. HVI y Arritmias Ventriculares

No existen diferencias en cuanto a la aparición de arritmias ventriculares entre normotensos y pacientes hipertensos sin HVI. Sin embargo, cuando existe hipertrofia ventricular electrocardiográfica o ecocardiográfica aumenta la presencia de extrasístoles, tanto en sujetos normotensos como en pacientes hipertensos<sup>187</sup>. La presencia de arritmias ventriculares compromete negativamente el pronóstico del paciente hipertenso<sup>188</sup>.

En cuanto al origen de estas anomalías, existen datos contradictorios pero en estudios experimentales se ha comprobado dispersión del potencial de acción y refractariedad, existencia de postpotenciales tardíos y actividad focal desencadenada<sup>189-191</sup>. En estudios clínicos se observa aumento del número y complejidad de la ectopia ventricular asintomática e iniciación de taquicardia y fibrilación ventricular mediante estimulación programada<sup>192,193</sup>. Así en la hipertrofia ventricular sobre un sustrato proarrítmico de base, inciden unos factores predisponentes como las variaciones bruscas de la carga ventricular (hipertensión aguda), situaciones de activación del sistema simpático – adrenérgico, la isquemia miocárdica con o sin lesiones en las arterias epicárdicas, la fibrosis miocárdica y las alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia secundaria a tratamiento farmacológico<sup>194</sup>.

La asociación de tres factores de riesgo de arritmias como son la hipertrofia ventricular, alteraciones electrolíticas e isquemia miocárdica, pueden constituir un factor de riesgo especial de muerte súbita.

### 1.3. FACTOR DE CRECIMIENTO INSULIN-LIKE

#### 1.3.1. Generalidades

El sistema del Factor de Crecimiento Insulin-Like (IGF) actualmente está bien definido, tiene importantes efectos en el crecimiento y la diferenciación de células tanto normales como malignas y con la información recopilada durante la pasada década, se puso de manifiesto que el IGF-I, segregado en las células del sistema cardiovascular y la insulina regulan la respuesta fisiológica cardiovascular normal. Se ha comprobado que una alteración parcial en el sistema de señalización insulina/IGF-I se asocia con el Síndrome Metabólico. Las alteraciones en los niveles plasmáticos de estos factores pueden contribuir al desarrollo de enfermedades como la HTA y la aterosclerosis<sup>195</sup>.

Los componentes conocidos del sistema IGF son los IGFs (IGF-I y IGF-II), los receptores de IGF tipo I y tipo II, las proteínas transportadoras de IGF (IGFBPs), y las proteasas de IGFBP. La importancia de los IGFs circulantes (endocrino) se une al concepto de IGF-I autocrino/paracrino participando ambos sistemas en el crecimiento y función de muchos órganos.

Los IGFs fueron identificados por primera vez en 1957, llamados Factores de sulfatación<sup>196</sup>, actividad de Insulin-Like no suprimible<sup>197</sup> y Actividad estimulante de la multiplicación<sup>198</sup>. Posteriormente se renombraron como Somatomedina<sup>199</sup> y Factor de Crecimiento Insulin-like o IGF por su nombre en inglés Insulin-like Growth Factor<sup>200</sup>.

El IGF-I participa en los eventos fisiopatológicos de la hipertensión arterial y de la aterogénesis aunque los mecanismos de actuación del IGF-I y como interactúa con otros factores se encuentra en periodo de investigación.

### 1.3.2. Bioquímica y fisiología

#### 1.3.2.1. Estructura

Los Factores de crecimiento IGF-I y IGF-II forman parte, junto con la Insulina, de una familia de hormonas peptídicas o factores de crecimiento que tienen en común aproximadamente un 50% de sus aminoácidos (aa). La Insulina es producida en las células  $\beta$  del páncreas como proinsulina, que esta formada por insulina más péptido C.

Los IGFs, pequeños polipéptidos de cadena simple, son sintetizados principalmente en el hígado y tienen un peso molecular aproximado de 70 Da. Comparando las secuencias primarias de las IGFs y de la Proinsulina se observa que tiene en común los dominios B, C y A. Además los IGFs tienen una extensión carboxilo-terminal (dominio D) que no lo tiene la proinsulina. Los IGFs son idénticos entre si en un 70% de sus aminoácidos y son idénticos en un 50% a las cadenas A y B de la insulina humana.

La Insulina circula en concentraciones picomolares y tiene una vida media de minutos, mientras que los IGFs tienen una vida media de 10 horas y circulan en concentraciones nanomolares unidos a una de las seis proteínas transportadoras o IGFBP (Insulin-like growth factor binding proteins) que son las que modulan su actividad<sup>201</sup>.

#### 1.3.2.2. Expresión genética

El gen del IGF-I humana se ha mapeado en el brazo largo del cromosoma 12. Existen dos formas precursoras de IGF-I: IGF-Ia e IGF-Ib que se diferencian en los péptidos de la porción carboxilo-terminal y son expresados por genes que se transcriben con distintas regiones 3'. La regulación de la expresión del gen de IGF-I puede ocurrir a distintos niveles: en el ámbito de la transcripción del gen, a nivel del procesamiento y transporte de RNA y también durante eventos postraslacionales.

## 1 Introducción

---

Se ha estudiado un polimorfismo en la región promotora del gen de IGF-I que determina los niveles séricos de IGF-I, comprobándose que la ausencia del alelo 192 bp se asocia con niveles de IGF-I circulante inferiores (en un 20%) en edades medias, menor altura corporal y menor peso al nacer<sup>202,203</sup>.

### 1.3.2.3. Síntesis. Regulación secreción

El IGF-I circulante procede de la hormona sintetizada en el hígado bajo el control de la hormona del crecimiento (GH) y de la síntesis y secreción extrahepática, que es independiente de la GH y que se produce en muchos órganos y tejidos, incluido las células endoteliales y células musculares vasculares lisas del sistema vascular, donde actúa de forma autocrina y paracrina. La relativa contribución de la producción hepática y extrahepática a los niveles plasmáticos de IGF-I, no se conoce pero puede ser una combinación de ambas vías<sup>204</sup>.

Sara y Hall<sup>205</sup> han propuesto que el IGF-I intacto, unido a proteínas transportadoras representa una forma endocrina de IGF-I en la circulación. El IGF-I truncado, está presente en los tejidos, tiene débil afinidad por las IGFBPs y representa la forma de acción local autocrina y paracrina del IGF-I. De acuerdo con este modelo las proteasas que rompen la terminación amino del IGF-I regulan la producción de IGF-I endocrina o autocrina-paracrina.

### 1.3.2.4. Niveles circulantes. Biodisponibilidad

En la tabla 1 se recogen los factores que controlan las concentraciones sanguíneas de IGF-I

# 1 Introducción

---

Tabla 7.- Factores que controlan los niveles circulantes de IGF-I

<b>Factor</b>	<b>Impacto en IGF-I circulante</b>
<b>Factores principales</b>	
GH	[GH] séricas durante las 24h son paralelas a las de IGF-I
IGF-I	IGF-I suprime secreción de GH en hipófisis e indirectamente controla su secreción
<b>Factores demográficos</b>	
Edad	Pico en adolescencia
Genero	Mujeres concentraciones 20% mas altas que hombres
Embarazo	[IGF-I] mayores en el 3° trimestre
Estado nutricional	Ayuno desciende en 70% [IGF-I] en 10 días
<b>Otros factores hormonales</b>	
Tiroxina	[IGF-I] disminuyen en hipotiroidismo
Prolactina	En ausencia de GH, prolactina es débil estímulo para la secreción IGF-I
Estrógenos	Reemplazamiento estrogénico fisiológico origina aumento de [IGF-I]

En casi todos los estudios disponibles se comprueba que los niveles de IGF-I disminuyen con la edad y que en adultos los niveles de IGF-I no corren paralelos a los niveles de GH ya que el mecanismo de retroalimentación está alterado. En los niveles circulantes de IGF-I además de la edad “per se “influye la composición corporal, la actividad física, los hábitos dietéticos y los niveles de esteroides sexuales .La mayor parte de los estudios no encuentran asociación entre la altura de los adultos y los niveles de IGF-I después de ajustarlos con la edad<sup>206-208</sup>.

Algunos autores han encontrado en sujetos obesos que el IGF-I está negativamente asociado con el IMC y la relación cintura-cadera; sin embargo en otros estudios la correlación negativa entre el IGF-I y el IMC desaparece tras ajustarla con la edad<sup>209</sup>.

## 1 Introducción

---

En adultos con diabetes tipo 1 el IGF-I y la IGFBP-3 son menores que en sujetos controles<sup>210</sup>. En sujetos diabéticos tipo 2 unos autores<sup>210-212</sup> encuentran niveles de IGF-I normales y otros encuentran niveles reducidos<sup>213,214</sup>. Se ha comprobado que bajos niveles de IGF-I pueden participar en el desarrollo de las complicaciones vasculares de la diabetes<sup>215,216</sup>. Los niveles de IGF-I disminuyen con la duración de la diabetes y con el aumento de la glucosa. En un estudio observacional de 615 sujetos se demostró que bajos niveles de IGF-I se asociaban con elevadas concentraciones de glucosa a las 2h durante el test de sobrecarga oral de glucosa lo que sugiere que el IGF-I tiene un papel en la entrada de glucosa en los tejidos periféricos<sup>217</sup>.

La interacción entre los IGFs y sus receptores es modulada por 6 proteínas transportadoras de alta afinidad (Proteínas transportadoras del factor de crecimiento insulín-like, IGFBP de 1 a 6), las cuales tienen diferentes funciones. Existe una gran variabilidad interindividual en las IGFBPs, por lo que la determinación del IGF-I total del suero proporciona poca información sobre el IGF-I biológicamente activo. Recientes estudios han demostrado que las IGFBPs también tienen acciones independientes de IGFs<sup>209</sup>. Las seis IGFBPs caracterizadas hasta ahora pertenecen a una familia de proteínas estructuralmente relacionadas. En los diferentes tejidos cada IGFBP tiene su propio patrón de expresión pero todas tienen un único patrón de regulación hormonal y de desarrollo.

Hay una interacción dinámica entre el IGF-I, sus proteínas transportadoras y las proteasas de IGFBP que con su actividad proteolítica modulan la mayor o menor afinidad de las IGFBPs por el IGFs. Este balance dinámico constituye el eje IGF (Figura 5) y es el que determina la vida media de los IGFs, su disponibilidad a nivel tisular y en última instancia sus efectos celulares.

En la circulación existen tres fracciones diferentes de IGF-I: Una pequeña fracción de 7,5 kDa de peso molecular que es el IGF-I libre(1%); complejos ternarios de 150 kDa que suponen más del 95% del IGF-I presente en la sangre y están formados por la proteína transportadora IGFBP-3 y una subunidad ácido

## 1 Introducción

---

lábil (ALS); y el resto son complejos binarios formados por IGF-I y otras proteínas transportadoras principalmente IGFBP-1 cuyo peso molecular es de 40 a 50 kDa que pueden dejar el torrente circulatorio y transportar IGF-I a sus receptores extracelulares<sup>201</sup>.

El IGF-I libre del suero es considerado la fracción biológicamente activa más importante. Las células endoteliales están continuamente expuestas al IGF-I in vivo, y es posible que el IGF-I endocrino tenga importancia tanto en la fisiología normal del endotelio como en situaciones de enfermedad como la aterosclerosis. A semejanza de la insulina, el IGF-I puede atravesar el endotelio vascular<sup>209</sup>.

La IGFBP-3 es una proteína de alto peso molecular que forma junto con la subunidad ácido-lábil (ALS) y el IGF-I un complejo ternario que permanece en el torrente circulatorio como reservorio circulante de IGF-I. Los tres miembros de este complejo están regulados por la GH y por tanto se alteran en los trastornos de esta hormona. La formación de estos complejos ternarios ocurre en el hígado, derivando el IGF-I y la subunidad ácido-lábil (ALS) de los hepatocitos y la IGFBP-3 de las células Kupffer. Estos complejos ternarios pasan a la sangre a través de los sinusoides hepáticos. La proteólisis de IGFBP3 modula la biodisponibilidad de IGF-I. En condiciones normales existe un mecanismo que mantiene los niveles de IGF-I libre intercambiable manteniendo constante la relación IGF-I/IGFBP-3. En sujetos con resistencia a la insulina en los que existe un aumento de la proteólisis de IGFBP-3, disminuye el IGF-I libre para mantener constante la relación IGF-I/IGFBP-3.

La IGFBP-1 une solo una pequeña fracción del IGF-I circulante pero es importante debido a su rápida regulación y fluctuación según los niveles de insulina y a su acción de proteína lanzadera que facilita el transporte de IGF-I a los tejidos. La IGFBP-1 regula los cambios agudos en las concentraciones séricas de IGFs y modula su biodisponibilidad a nivel celular. Las dos fuentes principales de IGFBP-1 son el hígado y la decidua placentaria. La producción hepática de IGFBP-1 esta inversamente regulada por el aporte portal de insulina, los niveles circulante fluctúan durante el día de forma inversa a las concentraciones de

## 1 Introducción

---

insulina y el aporte oral de glucosa disminuyen significativamente los niveles de IGFBP-1 en adultos sanos. Otras hormonas glucoreguladoras, las citocinas y los estados catabólicos aumentan su secreción. El movimiento transendotelial de IGFBP-1 está aumentado en presencia de insulina. La IGFBP-1 puede ser un nexo entre el metabolismo intermediario y la regulación de las acciones de los IFGs. La afinidad de la IGFBP-1 por los IGF-I y IGF-II se puede modificar por fosforilización y por su unión a la matriz extracelular o a la superficie celular. La fosforilización de la IGFBP-1 aumenta su afinidad por los IFGs e inhibe su unión a receptores. En condiciones normales el 90% de la IGFBP-1 circulante se encuentra altamente fosforilada, presentando alta afinidad por IGF-I. Resultados de estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que la IGFBP-1 inhibe el crecimiento y diferenciación estimulado por IGF-I y que contraresta la actividad hipoglucémica de IGF-I<sup>209</sup>.

### 1.3.2.5. Unión de IGFs circulantes a células dianas: Receptores tisulares

Los IGFs interactúan con tres receptores específicos de la superficie celular: el receptor de la insulina, el receptor de IGF-I y el receptor 6-fosfato manosa de IGF-II (IGF-II-M-6-PR). Los receptores de Insulina y de IGF-I son similares estructuralmente, ambos tienen actividad tirosin-cinasas e interactúan con varios mediadores intracelulares. El IGF-II-M-6-PR difiere de los otros receptores en su estructura y no se conocen sus vías de señalización. La insulina se une a su propio receptor y al de IGF-I. La unión de IGF-I al receptor de IGF-I tipo 1 (IGF-IR) es el mecanismo que inicia las cascadas de señalización intracelular involucradas en las respuestas claves mitogénicas y miogénicas<sup>201</sup>.

El receptor de IGF-I tipo 1 (IGF-IR) es una glucoproteína heterotetramérica compuesta por dos subunidades  $\alpha$ - ligando y dos subunidades  $\beta$ - transmembrana, que unen IGF-I con mayor afinidad, lo que confiere mayor potencia biológica. La subunidad  $\beta$  está compuesta de un corto dominio extracelular, un segmento intramembrana y una gran región intracitoplasmática que contiene dominios tirosin-cinasas y sitios de fosforilización de tirosina y serina. La estimulación de IGF-IR por la unión de ligandos activa vías de señalización intracelular.

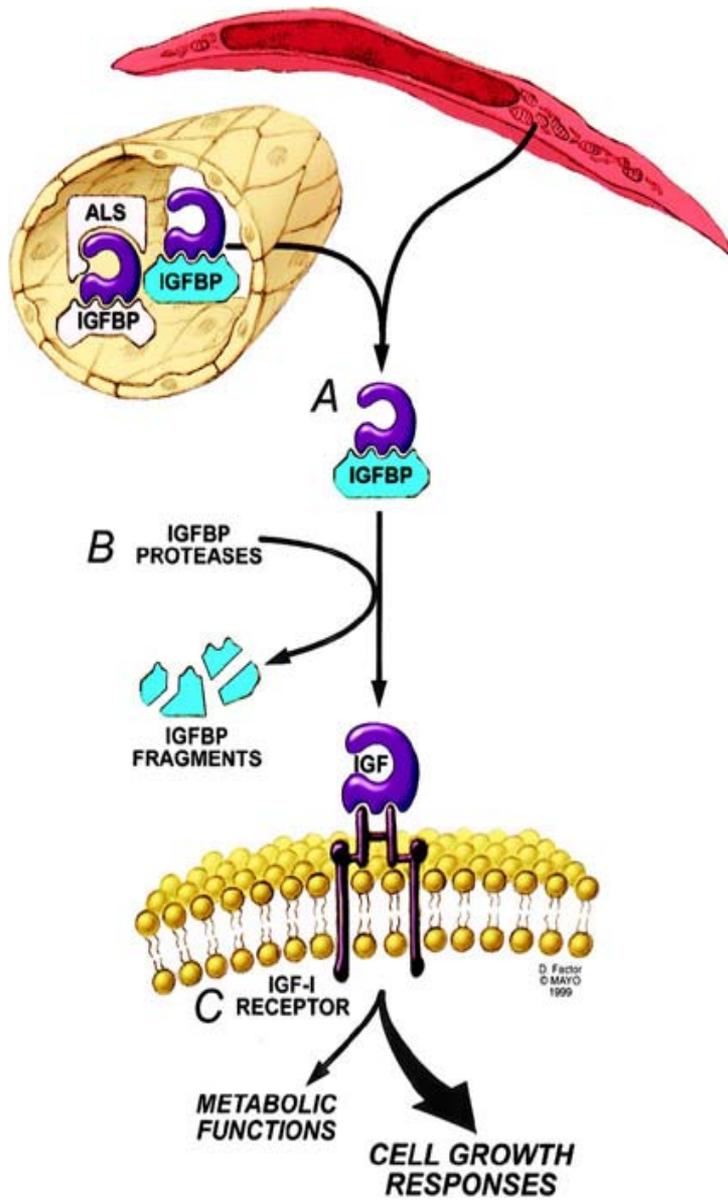


Figura 5.- Eje IGF

### 1.3.2.6. Acciones intracelulares

Tras la unión de IGF-I a sus receptores, se activan una serie de vías de transducción de señales intracelulares, generalmente redundantes, y su activación puede estar relacionada con la elevación del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular o aumento de la sensibilidad al mismo que conducen a la mejoría del transporte de glucosa sensible a insulina/ IGF-I y a la activación de la síntesis de proteínas que están involucradas en el crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia (Figura 6). Entre las vías de señalización se encuentra:

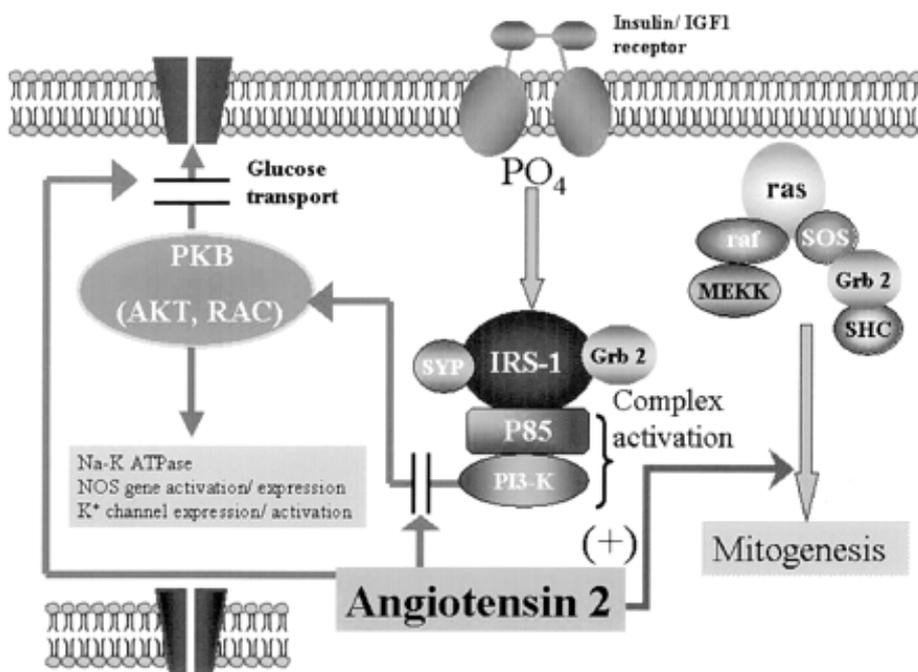
1. Cinasas de respuesta extracelular (MEKK) activadas a través del sistema Ras-Raf que promueven la proliferación celular.
2. Fosfatidil-inositol- 3 cinasa ( PI3K), cuya activación se produce a través de la fosforilización del Sustrato del Receptor de la insulina (IRS-1) y que es clave en numerosos procesos celulares como la apoptosis, el aumento de la traslación, y la alteración del calcio intracelular.

Estas vías interaccionan de forma no bien conocida, existiendo estudios que demuestran que ambas vías actúan juntas y otros que demuestran que una de las vías inhibe la otra .Como ejemplo de la naturaleza condicional de la activación a través de la vía PI3K, Chakravarthy y colaboradores<sup>218</sup> han informado de que la inhibición de la señalización de PI3K en cultivo de células satélites cesa el ciclo celular impidiendo que se complete. Bajo condiciones fisiológicas cuando el ciclo celular se detiene en G1 se produce diferenciación y apoptosis. El hallazgo de que la inhibición de las vías de señalización estimula la detención del ciclo celular, puede sugerir que bajo ciertas condiciones la señalización a través de PI3K es importante para continuar la proliferación celular en oposición al comúnmente descrito proceso de diferenciación.

# 1 Introducción

Los procesos de proliferación celular (actividad mitótica) y de diferenciación celular (expresión de proteínas específicas del músculo) son excluyentes, sin embargo, entre los factores de crecimiento bien caracterizados, el IGF-I es el único que estimula tanto la proliferación celular como la diferenciación dependiendo del tiempo y de las condiciones intracelulares<sup>219</sup>.

Las vías de señalización intracelular que se activan tras la unión de IGF-I a su receptor tipo 1 también pueden ser puntos de interacción entre la respuesta inducida por IGF-I y las iniciadas por otros mediadores como la señalización a través de receptores que activan la vía de la proteína G o la interacción con la calcineurina en el músculo esquelético, ambas relacionadas con la homeostasis del calcio celular<sup>220</sup>.



PKB =Protein-cinasa B; NOS= sintetasa NO

Figura 6.-Vías de señalización intracelular de la insulina/IGF-1

### 1.3.3. Acciones fisiologopatológicas de la IGF-1

#### 1.3.3.1. Generalidades

Los IGFs son hormonas que participan en el crecimiento somático, diferenciación y supervivencia, tienen un amplio rango de acciones fisiológicas que comienzan en la edad embrionaria y se extienden a lo largo de la vida. Intervienen en la regulación del metabolismo de la glucosa, remedando los efectos glucorreguladores y lipoprotéicos de la insulina. Durante la diferenciación celular promueven la entrada de aminoácidos, la síntesis proteica y la migración celular. Regulan la progresión del ciclo celular y la mitogénesis, y tienen funciones como factor de supervivencia al descender la apoptosis en varias células

El IGF-I es un determinante crítico de la respuesta de crecimiento vascular a varios estímulos tanto *in vivo* como *in vitro*, representando un punto de convergencia de múltiples factores neurohormonales<sup>221</sup>.

En la Tabla 8 se resumen los conocimientos actuales sobre los mecanismos moleculares y celulares implicados en las acciones de los IGFs sobre los tejidos cardíaco, vascular y renal en las enfermedades cardiovasculares.

## 1 Introducción

**Tabla 8.- Acciones de la IGF-1 de importancia en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares m**

SITIO DE ACCIÓN	ACCIÓN Y CONSECUENCIAS POSIBLES
<b>Corazón</b>	
Miocitos	Induce hipertrofia, promueve la supervivencia celular pudiendo contribuir al desarrollo de HVI
<b>Vasos</b>	
Células endoteliales y Células musculares lisas	Estimula producción NO →Regulación de la TA y del flujo sanguíneo regional
<b>Riñón</b>	
Células vasculares	Estimula producción NO→Vasodilatación preglomerular y aumento del FRG
Células mesangiales	Estimula producción NO→Relajación mesangial y aumento de Kf Estimula síntesis proteínas matriz extracelular→ glomerulosclerosis
Células tubulares	Activación canales de Na <sup>+</sup> →aumenta reabsorción distal de Na <sup>+</sup> y fluidos
<b>Otras</b>	
Células músculo esquelético	Estimula entrada glucosa (IGF-IR) →disminuye secreción insulina y menor insulinemia
Fibroblastos	(+) síntesis colágeno fibrilar →Fibrosis órganos y tejidos

### 1.3.3.2. Acciones sobre el corazón

La hipertrofia cardíaca resulta de la interacción de las fuerzas mecánicas (aumento del trabajo de carga) y de factores de crecimiento cardíaco como el IGF-I, la ET-1 y la Ang II. La sobrecarga hemodinámica origina un estiramiento y una tensión en las células miocárdicas que inducen expresión de genes de factores de crecimiento.

Pauliks y colaboradores<sup>222</sup> estudian corazones humanos de autopsias mediante técnicas inmunohistoquímicas encontrando que aquellos que presentan hipertrofia ventricular izquierda tiene aumentada la expresión de proteína IGF-I. Diversas líneas de investigación han puesto de manifiesto un aumento de la

## 1 Introducción

---

expresión cardíaca de IGF-I y de su receptor en los tejidos de ventrículo izquierdo que están sometidos al estrés de presión sobre todo en las capas subendocárdicas lo que apoya la hipótesis de que la carga de presión es el factor que afecta a la producción de IGF-I local<sup>223</sup>.

El aumento del mRNA de IGF-I y del IGF-I a nivel del corazón sometido a una carga de presión representa la forma autocrina/paracrina de IGF-I, que no tiene que acompañarse de modificación en sus niveles circulantes como se ha demostrado en ratas hipofisectomizadas que tienen bajos niveles circulantes de IGF-I y en las que se produce un aumento de la expresión de IGF-I y de su mRNA a nivel del músculo sobrecargado<sup>224</sup>. Neri y colaboradores<sup>225</sup> también han demostrado en atletas entrenados con hipertrofia ventricular excéntrica un aumento de la formación cardíaca de IGF-I medido como gradiente de concentración entre arteria y seno coronario.

El IGF-I tiene efecto tanto hipertrofiante como inotrópico directo y aumenta la velocidad de acortamiento y la compliance, probablemente debido a que sensibiliza a los miofilamentos para el  $Ca^{2+}$  o aumenta la disponibilidad de  $Ca^{2+}$ <sup>226</sup>.

Se ha demostrado que el IGF-I tiene funciones como factor de supervivencia para prevenir la muerte celular programada en algunos tipos de células. La inhibición de la apoptosis mediada por IGF-I se asocia a un aumento de la expresión de una familia de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, como se ha demostrado en el corazón hipertrofiado de ratas adultas SHR. Quizás el IGF-I ayude a mantener la supervivencia de células miocárdicas en corazones con HVI hipertensiva<sup>227,228</sup>.

### 1.3.3.3. Acciones sobre los vasos sanguíneos

El IGF-I tiene propiedades vasorelajantes, interviene en la regulación del tono vascular, origina un aumento del flujo sanguíneo en el músculo esquelético y un descenso de las resistencias periféricas que es dependiente de los niveles de IGF-I y del lecho vascular. Estos efectos están mediados por un aumento de la producción de NO en las células endoteliales y en las células musculares

# 1 Introducción

vasculares lisas, comprobado mediante el aumento de la eliminación de nitratos /nitritos y GMPc en orina, marcadores de producción sistémica de NO (Figura 7)<sup>229</sup>.

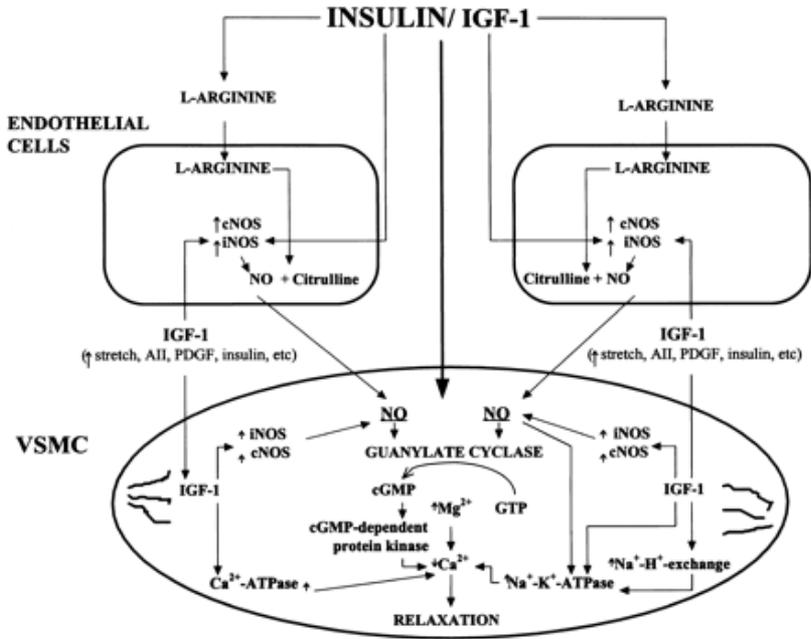


Figura 7.- Efecto de la insulina y de IGF-I en la  $[Ca^{2+}]_i$  y  $[Mg^{2+}]_i$  de células musculares lisas vasculares

## 1 Introducción

---

En cultivo de células endoteliales y de células musculares lisas el IGF-I estimula la producción de NO existiendo una producción precoz regulada por NOSc (Óxido nítrico sintetasa constitutiva) y una producción tardía mediada por NOSi (Óxido nítrico sintetasa inducible). El aumento de NO disminuye la contractilidad vascular al actuar sobre el metabolismo de los cationes divalentes, modificando las concentraciones de Calcio [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> y de Mg [Mg<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> intracelular. Se produce una disminución de la [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> mediado por estimulación la bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa o por activación directa de los canales de K<sup>+</sup> dependientes de Ca<sup>2+</sup> en CMVL lo que indirectamente origina un descenso de la entrada de Ca<sup>2+</sup> a través de los canales voltaje-dependientes<sup>221</sup>.

En ratones manipulados genéticamente que no expresan IGF-I, se ha comprobado un aumento de la tensión arterial quizás debido a pérdida de las propiedades vasorelajantes del IGF-I. Las propiedades vasorelajantes se han demostrado en modelos elementales de función vascular como los anillos de aorta y pueden contribuir a la homeostasis de la presión arterial<sup>230</sup>.

El IGF-I interactúa con mecanismos endoteliales a altas y bajas dosis induciendo vasodilatación neta o atenuación de la vasoconstricción respectivamente. La respuesta vascular dosis dependiente a IGF-I probablemente está relacionada con la activación a distintos umbrales de los mecanismos de NO. Altos niveles de IGF-I activan la producción de NO y bajos niveles de esta hormona pueden selectivamente sensibilizar la vasodilatación inducida por receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Varios hallazgos experimentales indican que la insulina puede modificar la respuesta a los agentes que operan vía proteína Gi, principal mediador de la vía de señalización de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos<sup>231</sup>.

El IGF-I tiene un importante papel en el programa de crecimiento intrínseco de los vasos sanguíneos participando en el remodelado vascular de varias enfermedades como la HTA y la aterogénesis<sup>209</sup>. Estudios experimentales han demostrado que el IGF-I es mitógeno para las CMVL de la pared de los vasos sanguíneos comprobándose que la hipertrofia e hiperplasia de estas células que se produce durante la elevación del estrés de la pared se acompaña de un aumento de

## 1 Introducción

---

la expresión de mRNA de IGF-I. Otros factores no hemodinámicos que estimulan el crecimiento de las células musculares lisas como el PDGF, sustancias vasoactivas como la Ang II y especies reactivas de oxígeno, también inducen aumentos en la expresión de IGF-I. El IGF-I es un vínculo que media la respuesta de crecimiento adaptativo estructural de la pared de los vasos sanguíneos.

### 1.3.3.4. Acciones sobre el riñón

La GH ejerce efectos en el glomérulo que son mediados por el IGF-I ya que en el riñón no existen receptores para GH y si receptores para IGF-I. Ratones transgénicos que sobreexpresan GH desarrollan alargamiento y esclerosis glomerular como resultado del aumento de la producción de proteínas de matriz extracelular. En cultivo de células mesangiales glomerulares de rata el IGF-I estimula la expresión de mRNA y la producción de diferentes proteínas de matriz extracelular<sup>232</sup>.

Estudios realizados en humanos y en animales han demostrado que el IGF-I endógeno y exógeno aumenta el flujo plasmático renal (FPR) y el índice de filtración glomerular (FG) con acciones contradictorias sobre el manejo tubular de Na<sup>+</sup>. Las acciones hemodinámicas renales del IGF-I parecen ser debidas a la disminución de las resistencias arteriolas eferentes y probablemente también aferentes y son mediadas por la inducción y liberación local de NO. La administración de IGF-I se acompaña de aumento del coeficiente de ultrafiltración glomerular secundario a la relajación del mesangio o a un aumento de la permeabilidad capilar glomerular<sup>232</sup>. La alteración de la hemodinámica renal parece un factor decisivo en la fisiopatología de la HTA<sup>233</sup>.

### 1.3.3.5. Efectos sobre el metabolismo de la glucosa en las células musculares esqueléticas

El IGF-I disminuye la concentración de glucosa sanguínea y los niveles de insulina en pacientes con resistencia a la insulina, probablemente actuando a través del receptor de IGF-I<sup>201</sup>. Si el IGF-I inhibe la secreción y disminuye las concentraciones séricas y tisulares de insulina, los tejidos periféricos puede sobreexpresar los receptores de insulina y de esta manera aumentan su respuesta a

## 1 Introducción

---

la misma. El IGF-I también inhibe la secreción de glucagón, un poderoso estímulo para la producción hepática de glucosa.

Más de la mitad de los pacientes hipertensos presentan intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia con resistencia a la entrada de glucosa mediada por insulina<sup>122</sup>. Es posible que en los hipertensos sin resistencia a la insulina el estímulo para la entrada de glucosa ejercido por el IGF-I compense el defecto en la acción de la insulina

### **1.3.4. Alteraciones del sistema IGF-I en la hipertensión arterial y en las enfermedades cardiovasculares**

El interés de la relación entre el eje GH/IGF-I y el sistema cardiovascular procede de estudios epidemiológicos y clínicos de pacientes tanto con acromegalia y estimulación del eje GH/IGF-I<sup>234</sup> como de pacientes adultos con déficit de GH y bajos niveles de IGF-I<sup>235,236</sup> ya que en ambos grupos se observa una mayor tendencia a complicaciones cardiovasculares. Este hecho parece indicar que el IGF-I es un arma de doble filo para el corazón siendo nocivos tanto niveles muy elevados como muy bajos<sup>237</sup>.

Los estudios que analizan la relación entre el sistema IGF-I y la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares muestran resultados contradictorios, existiendo alteraciones en los niveles de IGF-I y de sus proteínas transportadoras en los pacientes hipertensos con cardiopatía o lesión renal o en los que tienen cambios metabólicos asociados a la enfermedad hipertensiva y que presentan un perfil de riesgo cardiovascular nocivo.

#### **1.3.4.1. Estudios que relacionan altos niveles de IGF-I y riesgo cardiovascular**

Durante los años 90, el grupo de trabajo de Diez y Laviades<sup>238-241</sup> comprueban en sus estudios que más de la mitad de los pacientes hipertensos tienen aumentados los niveles de IGF-I y los niveles de IGFBP-1 y que esto

## 1 Introducción

---

conlleva una mayor repercusión en órganos diana como HVI, hiperfiltración glomerular y microalbuminuria, relacionando estos hallazgos con una mayor acceso de IGF-I a los tejidos. Los autores del estudio PIUMA<sup>157</sup> en un grupo de pacientes hipertensos esenciales no diabéticos y nunca tratados comprueban que la Insulina y el IGF-I son poderosos determinantes independientes de la masa y geometría del VI.

Estudios clínicos y experimentales ponen en evidencia la relación entre el IGF-I y la proliferación de las células musculares vasculares lisas que caracteriza la reestenosis tras angioplastia coronaria siendo Grant y colaboradores<sup>242</sup> los primeros que demostraron altas concentraciones de IGF-I en las placas con reestenosis. Las sustancias análogas a la somatostatina que se utilizan para evitar la reestenosis, suprimen la síntesis local y sistémica de IGF-I, sin embargo los estudios muestran resultados contradictorios<sup>243,244</sup> ya que aunque disminuya el IGF-I no mejora la reestenosis y/o el pronóstico.

En el estudio BECAIT, Ruotolo y colaboradores<sup>245</sup> encuentran una disminución de los niveles de IGF-I en pacientes tratados con benzofibrato y simultáneamente un enlentecimiento en la progresión de la aterosclerosis coronaria focal por lo que concluyen que altos niveles de IGF-I son perjudiciales

### **1.3.4.2. Estudios que relacionan bajos niveles de IGF-I y riesgo cardiovascular**

Existen estudios transversales y longitudinales que apoyan la hipótesis de que tener bajos niveles de IGF-I es un marcador independiente de enfermedad cardiovascular. En un estudio transversal realizado en sujetos sanos de la población del Estudio Róterdam, Janssen y colaboradores<sup>246</sup> encontraron bajos niveles de IGF-I libre asociados a la presencia de placas en arterias carótidas y síntomas o signos de enfermedad arterial coronaria. En el mismo sentido, Watanabe y colaboradores<sup>247</sup> relacionan bajos niveles de IGF-I con placas carotídeas y Van den Beld y colaboradores<sup>248</sup> con engrosamiento intima-media carotídeo. Juul y colaboradores<sup>211</sup> han realizado un estudio prospectivo en individuos sanos con un seguimiento de 15 años que demuestra que bajos niveles circulantes de IGF-I se asocian con aumento del riesgo de enfermedad cardíaca

## 1 Introducción

---

isquémica de forma comparable e independiente a otros factores de riesgo cardiovascular conocidos como el colesterol o la tensión arterial, por lo que concluyen que bajos niveles de IGF-I están involucrados en la patogénesis de la aterosclerosis. Algunos autores relacionan bajos niveles de IGF-I y aumento de la mortalidad cardiovascular<sup>249</sup> y otros con aumento del riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2<sup>217</sup>.

También se han publicado estudios que relacionan bajos niveles de IGF-I con enfermedad coronaria valorada en distintos momentos evolutivos. Así Spallarossa y colaboradores<sup>250</sup> en 122 pacientes sometidos a angiografía coronaria demuestran una disminución significativa de los niveles de IGF-I con lesiones coronarias significativas. Galderisi y colaboradores<sup>251</sup> estudian el flujo de reserva coronario (FRC) en pacientes hipertensos sin enfermedad coronaria manifiesta y encuentran que bajos niveles de IGF-I se relacionan con bajo FRC. Otros autores estudian los niveles de IGF-I en pacientes con Infarto agudo de Miocardio relacionando bajos niveles de IGF-I con la mortalidad precoz<sup>252,253</sup> o tardía<sup>254</sup>, observando también que niveles de IGF-I mas elevados se asocian con mejor función ventricular y mejor remodelado<sup>253</sup>. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el IGF-I protege la viabilidad del miocardio no infartado. Diversos autores han establecido la relación entre bajos niveles de IGF-I e Insuficiencia Cardiaca. En la Insuficiencia Cardiaca Crónica existe un deterioro de la sensibilidad a la HG con niveles altos de HG y bajos de IGF-I<sup>255</sup>. En un estudio prospectivo basado en una población del Framingham Heart Study sin antecedentes de infarto de miocardio y con un seguimiento medio de 5,2 años, Vassan y colaboradores<sup>256</sup> comprueban que los niveles de IGF-I están inversamente relacionados con el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Otros autores<sup>257</sup> relacionan diferentes niveles de IGF-I con distintos grados de Insuficiencia Cardiaca, encontrando niveles de IGF-I muy bajos en pacientes con fallo cardiaco severo, demostrando correlación positiva entre IGF-I y fracción de acortamiento, concluyendo que el IGF-I puede influir en el mantenimiento del fallo cardiaco compensado. Galderisi y colaboradores<sup>258</sup> relacionan altos niveles de IGF-I con mejores parámetros de función diastólica.

## 1 Introducción

---

En la región promotora del gen de IGF-I se ha identificado un polimorfismo que relaciona la ausencia del alelo 192bp con bajos niveles circulantes de IGF-I. Vaessen y colaboradores<sup>202</sup> demuestran que la ausencia del alelo 192bp se asocia con bajos niveles circulantes de IGF-I y con un aumento del riesgo de diabetes tipo 2 y de infarto agudo de miocardio. También Shut y colaboradores<sup>259</sup> encuentran en una población de sujetos hipertensos que la ausencia del alelo 192bp se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar aterosclerosis comprobada por el aumento de grosor intima –media de arterias carótidas y un aumento de la velocidad de la onda de pulso aórtico. Comprobando la presencia de este polimorfismo identificamos a los individuos expuestos de forma crónica a bajos niveles de IGF-I y no es necesario medir la producción de IGF-I local en tejidos interesantes solucionando el problema de los estudios transversales, que no distinguen si los cambios en los niveles de IGF-I son causa o consecuencia de la enfermedad.



### 2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

En base a lo expuesto en las páginas precedentes podemos afirmar que la HVI de la Hipertensión arterial constituye un hecho fisiopatológico de gran importancia medico-sanitaria, pudiendo valorar las siguientes consideraciones:

1.- La HTA es problema de salud pública muy importante tanto por su alta prevalencia como por su repercusión sobre órganos vitales y por la dificultad para establecer un umbral crítico a partir del cual se producen los efectos nocivos.

2.- La Ecocardiografía ha permitido comprobar que la HVI en la HTA tiene una incidencia superior a la admitida hasta ahora con los métodos de diagnóstico clásicos, además en las diferentes guías sobre la HTA, no suele estar incluida en el estudio de los hipertensos de reciente diagnóstico.

3.- El significado de la HVI en la historia natural del proceso hipertensivo no está claro ya que se conoce que:

I.- su origen no está ligado exclusivamente al aumento de la PA, interviniendo en su desarrollo factores no hemodinámicos.

II.- durante su evolución pasa de ser un mecanismo compensador a tener un efecto perjudicial.

III.- su regresión, siendo un mecanismo activo, no se asocia unívocamente a la normalización de las cifras de PA y se desconoce si tiene un efecto positivo.

4.- Se ha comprobado en múltiples estudios que la HVI por si misma es un factor de riesgo independiente de morbi-mortalidad cardiovascular.

## 2 Justificación del trabajo

---

Este trabajo, destinado a optar al grado de Doctor, reúne los objetivos, metodología y resultados de un estudio diseñado para valorar el posible papel que desempeñan algunos factores hemodinámicos como la PA casual y la PA ambulatoria y otros factores no hemodinámicos como la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I(IGF-I), la actividad de renina plasmática y la aldosterona en la inducción y/o desarrollo de la HVI de los pacientes hipertensos.

#### 3. OBJETIVOS

- 1.- Valorar mediante ecocardiografía la prevalencia de hipertrofia ventricular en una población seleccionada de hipertensos esenciales de reciente diagnóstico e hipertensos esenciales de larga evolución.
  
- 2.- Determinar las diferencias clínicas, hemodinámicas, biológicas y hormonales que pudieran existir entre los pacientes con o sin hipertrofia ventricular.
  
- 3.- Analizar en el subgrupo de pacientes con HVI, si existen diferencias clínicas, hemodinámicas, biológicas y ecocardiográficas según el tiempo de evolución de la hipertensión arterial y de la existencia o no de diabetes.
  
- 4.- Comparar las características clínicas y biológicas de los pacientes hipertensos en función de la existencia o no de insulinoresistencia determinada mediante el índice HOMA.
  
- 5.- Analizar la correlación entre distintas variables clínicas y biológicas y la existencia o no de HVI.
  
- 6.- Evaluar la correlación entre distintas variables clínicas y biológicas y el índice de masa del ventrículo izquierdo.
  
- 7.- Valorar específicamente la relación entre los niveles circulantes de IGF-I y la existencia de HVI en pacientes hipertensos esenciales.

### 3 Objetivos

---

### 4. PACIENTES Y METODOS

#### 4.1. Justificación del tamaño muestral

Para una muestra de 114 pacientes, con un tamaño del efecto de tipo medio ( $d=0,15$ ) según la convención propuesta por Cohen para un análisis de Regresión múltiple (Cohen J, Statistical power analysis for behavioral sciences. New York 1998), un riesgo alfa del 5% y 9 variables predictoras, se aseguraría una potencia del contraste del 80%. Estimando un 20% de pérdidas de seguimiento la muestra estudiada fue de **136 pacientes**.

#### 4.2. Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal de 136 pacientes hipertensos esenciales atendidos en la Unidad de Hipertensión y Lípidos del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

#### 4.3. Pacientes

##### 4.3.1. Clasificación de los pacientes

Los 136 sujetos estudiados incluía dos tipos de pacientes:

- 77 pacientes **hipertensos de reciente diagnóstico** remitidos desde Atención Primaria para estudio de la hipertensión, nunca tratados y no diabéticos.

- 59 pacientes con **hipertensión arterial de larga evolución** (mas de 10 años de evolución), de los cuales 23 eran también diabéticos

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

### 4.3.2. Procedimiento de inclusión

Para la inclusión de los pacientes en el estudio se tuvieron en cuentas los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

#### 4.3.2.1. Grupo hipertensos de reciente diagnóstico

##### Criterios de inclusión

- Pacientes con hipertensión esencial de reciente aparición con menos de un año de evolución reclutados de forma consecutiva en las consultas externas de la Unidad de Hipertensión y Lípidos del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- Pacientes nunca tratados con fármacos antihipertensivos.

### Criterios de exclusión

- Edad superior a 70 años.
- Diagnóstico de diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa, según los criterios del último "Report of the Expert Committee"<sup>260</sup>.
- Enfermedad renal que provoque insuficiencia renal o proteinuria (creatinina >1,6 mg/dl y/o proteinuria > 30 mg/dl).
- Patología hepática o elevación persistente de transaminasas.
- Miopatía o elevación persistente de fermentos musculares.
- Enfermedades sistémicas, metabólicas o consuntivas.
- Neoplasias no cutáneas (a excepción de melanoma).
- Embarazo.
- Cualquier evento vascular-coronario, cerebral o periférico en los últimos 6 meses.
- Alcoholismo.
- Hipertensión de origen secundario

#### 4.3.2.2. Grupo hipertensos de larga evolución

### Criterios de inclusión

- Pacientes con hipertensión esencial de más de diez años de evolución diagnosticados y seguidos en consultas externas de nuestra Unidad de Hipertensión.

### Criterios de exclusión

- Los mismos que para el grupo anterior, excepto los referidos a la edad y diabetes.



### 4.4.2. Presión Arterial casual

La PA casual(mmHg) se valoró mediante el cálculo de la media aritmética de dos determinaciones obtenidas un día en la consulta a las 09.00 horas, con el paciente sentado y tras un periodo de reposo de 15 minutos. Se utilizó un esfigmomanómetro calibrado de columna de mercurio, realizando la medición un observador entrenado. Se emplearon las fases I y V de Korotkoff para identificar los valores sistólicos y diastólicos respectivamente. Se definió la HTA según los criterios de la JNC-VII<sup>2</sup>.

### 4.4.3. Monitorización ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA)

Se realizó un registro ambulatorio de la PA de 24 horas (mmHg) (MAPA) utilizando un dispositivo oscilométrico SpaceLabs 90207(Spacelabs Inc., Redmond, WA, EE.UU.) y se programó para realizar una determinación de la PA cada 30 minutos durante el periodo diurno (07.00 a 23.00 horas) y cada 60 minutos durante el periodo nocturno (24.00-06.00 horas). Los periodos día/noche se establecieron según la programación citada, aunque la monitorización comenzó entre las 09.00 y las 09,30 horas de la mañana. Los pacientes desarrollaban una actividad normal y anotaban por escrito un calendario detallado de las actividades realizadas. Se siguieron todas las indicaciones propias de la utilización de un monitor ambulatorio.

La lectura, edición y análisis de los datos se realizaron mediante un programa ABP 90209 Interface (Spacelabs) instalado en un ordenador PC IBM.

Se desecharon los registros con:

1) Lecturas de:

- PAS superior a 270 mmHg o inferior a 70 mmHg
- PAD superior a 160 mmHg o inferior a 40 mmHg
- PAD mayor que la PAS; Presión del pulso inferior a 20 mmHg.

- 2) Más de 2 horas sin registros válidos.
- 3) Una proporción de registros válidos inferior al 70%
- 4) Imposibilidad de seguir un diario de actividad normal

Las cargas se definieron como el tanto por ciento de lecturas de PA superiores a 130/85 mmHg y se consideró patológico si las cargas eran superiores al 30% durante el periodo estudiado.

#### **4.4.4. Pruebas complementarias**

Se realizó Electrocardiograma de 12 derivaciones, Ecocardiografía Abdominal y Radiografía de tórax con objeto de descartar causas de HTA secundaria.

#### **4.4.5. Determinaciones analíticas**

El perfil lipídico, hemograma y bioquímica general se determinaron según las técnicas convencionales de rutina del Laboratorio de Análisis Clínicos y de Hematología del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

El colesterol total y HDL-colesterol (mg/dl) fueron determinados mediante un procedimiento enzimático automatizado.

El contratransporte Na-Li se determinó en los eritrocitos mediante la técnica de Canessa<sup>261</sup>

#### **4.4.6. Test de sobrecarga oral con glucosa (TSOG)**

Los pacientes fueron citados en la consulta a las 9.00 horas tras un ayuno de 9-12 horas y una dieta libre de sal y equilibrada en hidratos de carbono en los días previos a la cita.

## 4 Pacientes y Métodos

---

Se colocó un catéter en vena braquial que se mantuvo durante el estudio, permaneciendo el paciente en reposo en una habitación tranquila.

A los pacientes no diabéticos se les administró una carga de glucosa oral de 75 gramos y se realizaron extracciones de muestras sanguíneas a los 0, 60 y 120 minutos para la determinación de Glucemia (mg/dl), Insulinemia ( $\mu\text{U/ml}$ ) y Hormona del Crecimiento (ng/ml). La glucosa se determinó por método enzimático, la insulina por método de ELISA y la hormona del crecimiento mediante Radioinmunoanálisis (RIA).

A los pacientes diabéticos no se les realizó TSOG, realizando extracciones de sangre basal para determinación de Glucemia e Insulinemia basal por los métodos antes referidos.

Se consideraron normales niveles de glucosa en ayunas inferiores a 110 mg/dl y niveles de glucosa a las 2 horas del TSOG inferiores a 140 mg/dl. La hiperinsulinemia se definió si los niveles de insulina basal eran superiores a 16  $\mu\text{U/ml}$  o niveles de insulina a las 2 horas del TSOG superiores a 62  $\mu\text{U/ml}$ <sup>262, 263</sup>

El índice HOMA (Homeostasis model assesment), índice indirecto de insulinoresistencia, se calculó según la fórmula de Matthews<sup>264</sup>:

$$\text{HOMA} = \text{Insulina ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times [\text{Glucosa basal ( mmol/l )} / 22,5]$$

que ha sido validado en diversos estudios<sup>265-267</sup>, considerando patológicos valores superiores o iguales a 3,8.

### 4.4.7. Determinaciones hormonales

En las muestras de sangre extraídas en el minuto 0 o muestras basales se determinó además de lo anterior las siguientes hormonas:

- Actividad de Renina Plasmática (ngr/ml/h) y niveles plasmáticos de Aldosterona (nmol/l) por Radioinmunoanálisis.

- Niveles plasmáticos de IGF-I (ng/ml) y de su Proteína Transportadora IGFBP-3 (mg/l) , determinados por RIA.

### 4.4.8. Estudio ecocardiográfico

- Se realizó con un ecocardiógrafo VINGMED modelo CFM725/CV725 utilizando una sonda mecánica variable de 2,5 a 7,5 Mhz. El estudio lo llevó a cabo un único cardiólogo con el paciente en decúbito lateral izquierdo con monitorización simultánea continua electrocardiográfica, siguiendo la proyección paraesternal longitudinal y según las normas de la America Society of Echocardiography (ASE)<sup>268</sup>. La primera imagen analizada fue la proyección de eje largo paraesternal, para valorar la perpendicularidad del haz ultrasónico en relación con el septo. Después se utilizó la proyección de eje corto, a nivel de las cuerdas tendinosas justo por debajo de las valvas de la mitral, para determinar las dimensiones diastólicas y sistólicas del VI, utilizando el promedio de tres ciclos consecutivos sobre el mejor grupo de imágenes consideradas. El estudio en modo M se realizó bajo control de la imagen bidimensional. Las medidas se realizaron sobre pantalla mediante calibradores electrónicos, utilizándose las imágenes en las que se distinguía satisfactoriamente las interfases y en las que se visualizaban simultáneamente el septo, el diámetro interno de VI y la pared posterior.

- Los diámetros interno de VI y grosor de la pared posterior y del septo interventricular fueron medidos en modo-M al final de la sístole y diástole expresando las medidas en cms: Diámetro diastólico de la pared posterior (DDPP), Diámetro sistólico de la pared posterior (DSPP), Diámetro diastólico del septum interventricular (DDSIV), Diámetro sistólico del septum interventricular (DSSIV), Diámetro diastólico de VI (DDVI ) y Diámetro sistólico de VI (DSVI).

- Los volúmenes ventriculares telediastólico (VDVI) y telesistólico (VSVI) fueron calculados por el método de Teichholz<sup>269</sup>.

## 4 Pacientes y Métodos

---

- La masa de VI (MVI) fue calculada al inicio del complejo QRS de acuerdo con la fórmula de Devereux (convención de Penn)<sup>23, 270</sup>, utilizando una media de dos ciclos para analizar los datos:

$$\text{MVI (gr)} = 1,04 \{ (\text{DDVI} + \text{DDPP} + \text{DDSIV})^3 - (\text{DDVI})^3 \} - 13,6$$

Se definió el Índice de Masa de VI (IMVI) como la Masa de VI corregida para la altura elevada a 2,7 ( $\text{gr/m}^{2,7}$ ) de acuerdo con Simone y colaboradores<sup>105</sup>:

$$\text{IMVI} = \text{MVI} / \text{Altura}^{2,7} \text{ (gr/m}^{2,7}\text{)}$$

Se consideró que existía **Hipertrofia ventricular izquierda (HVI)** si el **IMVI era superior a 50 y 47  $\text{gr/m}^{2,7}$  en varones y mujeres respectivamente**<sup>105,106</sup>.

- Grosor Relativo de la pared (GRP) se calculó según la fórmula:

$$\text{GRP} = 2 \text{ DDPP} / \text{DDVI}$$

Se consideraron valores normales si eran inferiores o igual a 0,45<sup>38</sup>.

- Estudio de la Función Sistólica:

1) Fracción de Eyección (FE): Se calculó en modo M según método de Teicholz<sup>269</sup>:

$$\text{FE} = (\text{DDVI})^3 - (\text{DSVI})^3 / (\text{DDVI})^3 \times 100$$

Se consideraron valores normales si eran superiores a 55%

### 2) Estrés Telesistólico Meridional (mESS) o Estrés parietal:

Medida de la postcarga (Kdynas/cm<sup>2</sup>), determinada en modo M a nivel medio y en dirección meridional, por el Método de Grossman<sup>271</sup> y Reichek<sup>272</sup>, utilizando formulas recogidas por Simone<sup>78</sup>

$$\text{mEES} = \frac{0,334 \times \text{TAS} \times \text{DSVI}}{\text{DSPP} \times [1 + \text{DSPP}/\text{DSVI}]}$$

Se consideraron valores normales si eran  $< 68 \pm 20$  (Kdynas/ cm<sup>2</sup>)

### 3) Fracción Acortamiento o Acortamiento fraccional (FA)

$$\text{FA} = \frac{\text{DDVI} - \text{DSVI}}{\text{DDVI}} \times 100$$

Si es  $< 27\%$  indica depresión de la función sistólica<sup>273</sup>

#### - Estudio de la Función diastólica:

Para estudiar la función diastólica se utilizó Doppler midiendo la velocidad del flujo transmitral usando la visión apical de cuatro cámaras, colocando el transductor justo por debajo del nivel del anillo mitral y entre los extremos de las valvas mitrales cuando estaban abiertas durante la diástole. El haz del Doppler fue alineado para que el ángulo entre el haz del ultrasonido y el vector del flujo de sangre fuera lo más cercano a cero. Se calcularon los parámetros:

1. - La velocidad máxima de la onda E o de llenado diastólico precoz rápido (onda E); la velocidad máxima de la onda A o de llenado diastólico tardío por contracción auricular (onda A). La Relación E/A.

2.- El Tiempo de Desaceleración (TD) que se calculó midiendo el tiempo entre la proyección de la velocidad máxima a la línea base, cuyos valores normales están entre 150 y 250 ms.

3.- Tiempo de Relajación Isovolumétrico (TRIV) o tiempo entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la mitral o final de la curva de eyección aórtica hasta el inicio de la curva de llenado mitral. Los valores normales son inferiores a 100 ms.

Según los patrones definidos por Appleton y colaboradores<sup>274</sup> los datos sugerentes de relajación diastólica anormal son : TRIV alargado ( $>100$  ms), TD alargado ( $> 250$  ms ) y Relación E/A disminuida ( $< 1$ ).

### 4.5. Análisis estadístico

#### 4.5.1. Análisis estadístico descriptivo:

En el análisis descriptivo de las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas; las variables cuantitativas se representaron mediante su valor medio y desviación típica.

#### 4.5.2. Análisis estadístico inferencial:

Para contrastar variables cualitativas se realizó la Prueba Chi-cuadrado; si alguna frecuencia esperada resultó ser menor de 5, se utilizó la Prueba exacta de Fisher.

Para comparar medias aritméticas entre dos grupos se hizo mediante la Prueba t de Student para datos independientes; si el contraste fue entre más de dos, se utilizó el Análisis de Varianza (ANVAR) y como *Prueba Post-hoc* el test de Bonferroni.

Para relacionar dos variables cuantitativas entre si, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson.

### 4.5.3. Análisis de Regresión múltiple:

#### 4.5.3.1. Análisis de Regresión logística múltiple (RLM):

Con el fin de identificar cuales eran las posibles variables que se asociaban a la Hipertrofia ventricular izquierda se realizó un análisis de RLM considerando como variable dependiente a la **Hipertrofia ventricular izquierda (0=No, 1=Si) (HVI)**.

Antes de ello, para estudiar la relación univariante de cada variable considerada como independiente con la HVI, se realizaron uno a uno todos los contrastes univariantes pertinentes. El grado de asociación se estimó mediante la odds ratio (OR) y el intervalo de confianza de Cornfield al 95%.

Una vez evaluada la relación simple univariante, se tomaron todas ellas para realizar el modelo de RLM; por medio del estadístico de Wald, las variables con una  $p \geq 0,15$  fueron una a una eliminadas del modelo (procedimiento de selección metódica), la comparación del modelo reducido con el modelo que incluye las variables eliminadas se realizó mediante el test de la razón de verosimilitud (estadístico G). La escala de las variables continuas fue valorada mediante la prueba de Box Tidwell. Se estudiaron las posibles interacciones entre las variables mediante el cambio significativo del logaritmo de la verosimilitud al introducir la interacción. Las variables con una significación superior a 0,05 fueron estudiadas como posibles factores de confusión, considerándolas como tales si el porcentaje de cambio de los coeficientes era mayor al 20%. El estadístico de Hosmer-Lemeshow, basado en los percentiles, se empleó para valorar la bondad de ajuste.

#### 4.5.3.2. Análisis de Regresión lineal múltiple (RLM):

Del mismo modo, también se consideró como primer paso la valoración de la relación simple de cada una de las variables independientes con la variable dependiente, que en este caso fue el IMVI medido en  $\text{gr/m}^{2,7}$ .

Por medio del estadístico T, las variables con una  $p \geq 0,15$  (procedimiento de selección metódica) fueron una a una eliminadas del modelo, la comparación del modelo reducido con el modelo que incluía las variables eliminadas se realizó mediante la prueba parcial de F múltiple. La escala de las variables continuas fue valorada mediante la prueba de Box Tidwell. Se estudiaron las posibles interacciones entre las variables, las variables con una significación superior a 0,05 fueron estudiadas como posibles factores de confusión, considerándolas como tales si el porcentaje de cambio de los coeficientes fue mayor al 20%.

En todos los análisis estadísticos se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$  siendo bilaterales todos los contrastes de hipótesis.

Se utilizó como procesador de textos y editor, el programa Microsoft Word, el software Microsoft Excel para la realización de gráficos y como base de datos y paquete estadístico, el paquete estadístico SPSS versión 11.0 windows.



5. RESULTADOS

5.1. Estudio descriptivo de la muestra general:

Se estudio una muestra de 136 pacientes de los que 75 eran hombres (55,1%). La media de edad fue de 48,38 años (rango 22-77 años). En el estudio ecocardiográfico, 57 de los 75 hombres (76%) y 42 de las 61 mujeres (68,8%) presentaron HVI.

Las características demográficas y clínicas se recogen en las tablas 9 y 10. La media de edad en años (50,21±13,64 vs 43,46±11,87), del IMC (Kg/m<sup>2</sup>) (30,61±4,87 vs 27,67±2,93) y de la relación cintura-cadera en cm (0,97±0,16 vs 0,91±0,10), fue significativamente mas elevada en los pacientes con HVI con respecto a los que no la tenían. El porcentaje de antecedentes personales y familiares de hipertensión, diabetes, enfermedad cerebrovascular y dislipemia fue también superior en el grupo de pacientes con HVI aunque no alcanzó diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9.-Características demográficas y antropométricas en relación con la hipertrofia ventricular izquierda (HVI)

CARACTERÍSTICAS	Total Media±DS	No HVI Media±DS	HIV Media±DS
N <sup>a</sup> de pacientes	136	37	99
Género Mujer/Hombre	61/75	19/18	42/57
Edad (años)	48,38± 13,48	<b>43,46±11,87</b>	<b>50,21±13,64**</b>
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1,90± 0,19	1,87±0,18	1,91±0,20
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29,81± 4,61	<b>27,67±2,93</b>	<b>30,61±4,87***</b>
Cintura cadera (cm)	0,96± 0,15	<b>0,91±0,10</b>	<b>0,97±0,16*</b>

Prueba t de Student para datos independientes (No HVI v HVI) \* P<0,05 \*\*P<0,01 \*\*\*P<0,001  
Los datos se expresan como Media±Desviación Estándar(DS)

## 5 Resultados

Tabla 10.- Antecedentes del paciente en relación con la HVI

Antecedentes	Total		No HVI		HVI	
	N° de pacientes	%	N° de pacientes	%	N° de pacientes	%
Personales	18	11,5	3	8,1	14	14,1**
Familiares	101	64,7	24	64,9	66	66,7*
Familiares de Hipertensión	78	50,0	19	51,4	51	51,5*
Familiares de Diabetes	20	12,8	3	8,1	12	12,1**
Familiares de E. Cerebrovasculares	40	25,6	9	24,3	27	27,3*
Familiares de Dislipemia	17	10,9	7	18,9	7	7,1**

\*Prueba Chi cuadrado (No HVI v HVI) Diferencias No significativas

\*\*Prueba exacta de Fisher (No HVI v HVI) Diferencias No significativas

Al comparar los datos de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (mmHg) (tabla 11), se comprobó que los valores medios de la PAS casual ( $157,73 \pm 19,8$  vs  $146,5 \pm 15,41$ ) ( $P < 0,01$ ), PP casual ( $65,52 \pm 18,26$  vs  $57,35 \pm 12,63$ ) ( $P < 0,01$ ), PAD media de 24h ( $83 \pm 8,9$  vs  $80,85 \pm 6,41$ ) ( $P < 0,001$ ), PAS media diurna ( $143,14 \pm 15,35$  vs  $134,94 \pm 8,73$ ) ( $P < 0,001$ ), y PAS media nocturna ( $134,01 \pm 16,48$  vs  $125,85 \pm 11,2$ ) ( $P < 0,01$ ) de los pacientes con HVI fueron significativamente mas elevados, con respecto a los pacientes que no la padecían.

Tabla 11.- Valores de las presiones casual y ambulatoria con relación a la HVI

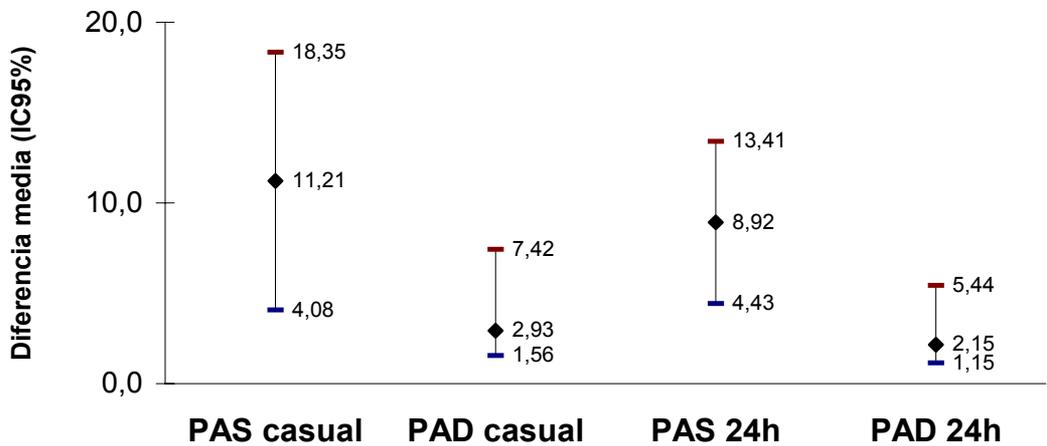
DATOS MAPA	N=136 Media±DS	No HVI Media±DS	HVI Media±DS
PAS casual (mm Hg)	154,68 ± 19,32	<b>146,5±15,41</b>	<b>157,73±19,8**</b>
PAD casual (mm Hg)	91,40 ± 11,81	89,27±10,9	92,2±12,09
PP casual (mm Hg)	63,30 ± 17,26	<b>57,35±12,63</b>	<b>65,52±18,26**</b>
PAS media de 24h (mmHg)	136,34 ± 15,02	129,79±8,98	138,71±16,07
Carga 1 (%)	46,21 ± 28,00	34,26±19,96	50,53±29,29
PAD media de 24 h (mmHg)	82,43 ± 8,34	<b>80,85±6,41</b>	<b>83±8,9***</b>
Carga 2 (%)	41,18 ± 23,86	<b>37,94±20,38</b>	<b>42,35±25***</b>
PAS media diurna (mmHg)	140,96 ± 14,30	<b>134,94±8,73</b>	<b>143,14±15,35***</b>
Carga 3 (%)	56,05 ± 29,83	<b>46,50±24,93</b>	<b>59,51±30,81*</b>
PAD media diurna (mmHg)	87,20 ± 8,97	85,88±7,40	87,68±9,47
Carga 4 (%)	52,94 ± 29,16	51,47±26,00	53,47±30,34
PAS media nocturna (mmHg)	131,84 ± 15,64	<b>125,85±11,2</b>	<b>134,01±16,48**</b>
Carga 5 (%)	35,56 ± 28,71	<b>24,97±21,34</b>	<b>39,39±30,13**</b>
PAD media nocturna (mmHg)	77,85 ± 9,29	76,29±7,22	78,41±9,90
Carga 6 (%)	27,95 ± 22,29	<b>22,38±15,78</b>	<b>29,97±23,9*</b>

Prueba t de Student para datos independientes (No HVI v HVI) \*  $P < 0,05$  \*\*  $P < 0,01$  \*\*\*  $P < 0,001$

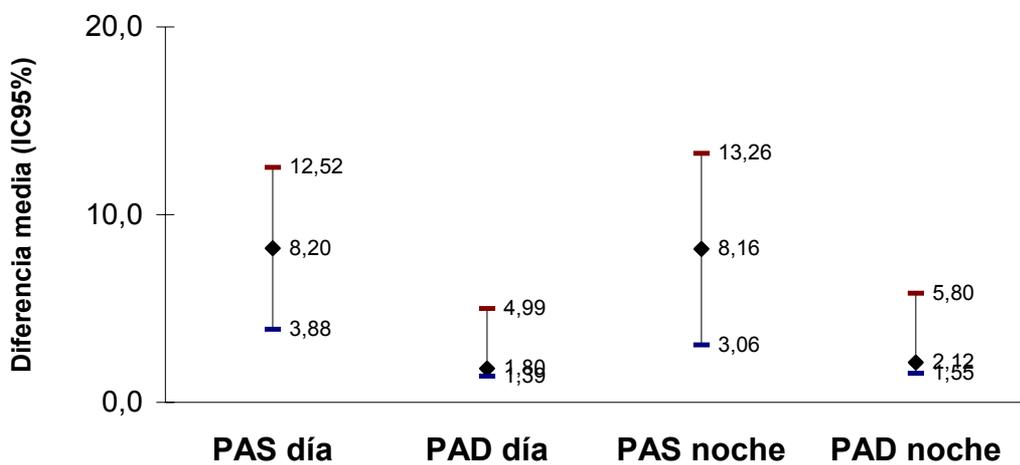
Los datos se expresan como Media±Desviación Estándar(DS)

## 5 Resultados

En las gráficas 1 y 2 se representan las diferencias medias de los valores de las presiones anteriormente comparadas, comprobando que las mayores diferencias medias se observaban en las PAS tanto casual como las obtenidas por MAPA.



Gráfica 1.- Diferencias medias de P. arterial en función de la HVI



Gráfica 2.- Diferencias medias de P. arterial en función de la HVI

## 5 Resultados

En la tabla 12 se recogen los parámetros bioquímicos y hormonales para el total de la muestra y en función de la existencia o no de HVI, encontrando cuando se compararon ambos grupos diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de glucemia basal (mg/dl) ( $112,85 \pm 42,32$ ) ( $P < 0,001$ ), HOMA ( $3,99 \pm 3,85$  vs  $2,09 \pm 1,20$ ) ( $P < 0,001$ ), insulina basal ( $\mu\text{U/ml}$ ) ( $12,73 \pm 8,09$  vs  $8,89 \pm 4,5$ ) ( $P < 0,001$ ), IGF-I (ng/ml) ( $148,06 \pm 89,74$  vs  $196,11 \pm 114,56$ ) ( $P < 0,05$ ), ARP (ngr/ml/h) ( $2,13 \pm 2,80$  vs  $1,11 \pm 0,78$ ) ( $P < 0,01$ ) y contratransporte sodio-litio (mmol/l/hora) ( $0,36 \pm 0,15$  vs  $0,32 \pm 0,1$ ) ( $P < 0,05$ ). Todos estos parámetros registraron valores más altos en el grupo de pacientes afectados de HVI, excepto los valores de IGF-I que fueron inferiores en el grupo de pacientes afectados con dicha dolencia.

Tabla 12.- Datos analíticos y hormonales con relación a la HVI

DATOS ANALÍTICOS Y HORMONALES	N=136 Media±DS	No HVI Media±DS	HVI Media±DS
Colesterol total ( mg/dl)	210,34± 44,14	198,46±37,83	214,78±45,67
HDL-Col (mg/dl)	49,21± 12,80	48,89±11,28	49,32±13,37
LDL-Col (mg/dl)	130,19± 39,62	124,03±37,51	132,49±40,32
VLDL-Col(mg/dl)	29,83± 21,36	24,92±21,97	31,67±20,94
Triglicéridos(mg/dl )	152,40±123,94	142,89±146,97	156,70±114,7
Glucemia basal (mg/dl)	107,74± 37,61	<b>94,05±12,81</b>	<b>112,85±42,32***</b>
HOMA	3,48± 3,45	<b>2,09±1,20</b>	<b>3,99±3,85***</b>
Glucemia 60 min (mg/dl)	167,75± 47,00	161,17±46,04	170,71±47,42
Glucemia 120 min (mg/dl)	129,20± 43,89	126,63±36,45	130,36±47,04
Hormona del crecimiento (ng/ml)	2,54± 6,76	4,06±8,26	1,62±5,56
H. Crecimiento 60 min (ng/ml)	0,89± 3,38	1,30±4,97	0,65±1,90
H. Crecimiento 120 min (ng/ml)	1,31± 5,16	1,49±5,52	1,21±4,99
Insulina basal ( $\mu\text{U/ml}$ )	11,68± 7,47	<b>8,89±4,5</b>	<b>12,73±8,09***</b>
Insulina a 60 min ( $\mu\text{U/ml}$ )	72,15±51,08	68,40±50,16	73,83±51,72
Insulina a 120 min ( $\mu\text{U/ml}$ )	65,49±58,59	59,31±48,73	68,26±60,60
IGF-I (ng/ml)	161,13±99,02	<b>196,11±114,56</b>	<b>148,06±89,74*</b>
IGFBP 3 (mg/l)	3174,82±1331,3	3081,3±1389,49	3206,9±1319,51
ARP (ngr/ml/h)	1,84± 2,48	<b>1,11±0,78</b>	<b>2,13±2,80**</b>
Aldosterona (nmol/l)	771,63± 497,36	757,15±610,43	777,25±451,16
Relación Aldosterona/ ARP/)	947,03± 1351,2	933,65±740,01	952,22±1528,86
Ac.Úrico (mg/dl)	5,66±1,49	5,44±1,59	5,73±1,46
Contra transporte Na/Li (mmol/l/hora)	0,35±0,14	<b>0,32±0,10</b>	<b>0,36±0,15*</b>

Prueba t de Student para datos independientes (No HVI v HVI) \*  $P < 0,05$  \*\*  $P < 0,01$  \*\*\*  $P < 0,001$   
Los datos se expresan como Media±Desviación Estándar(DS)

## 5 Resultados

Las variables determinadas en el estudio ecocardiográfico se recogen en la tabla 13. Los valores medios (cm) de los diámetros sistólicos y diastólicos de la pared posterior y del septo interventricular, el IMVI ( $\text{gr}/\text{m}^{2,7}$ ) y el GRP fueron significativamente mas elevados en los pacientes con HVI ( $P < 0,001$ ).

**Tabla 13.- Parámetros ecocardiográficos con relación a la HVI**

PARÁMETROS CARDIACOS	N=136 Media±DS	No HVI Media±DS	HVI Media±DS
DDPP (cm)	1,15± 0,29	<b>0,97±0,22</b>	<b>1,21±0,28***</b>
DSPP (cm)	1,64± 0,38	<b>1,34±0,24</b>	<b>1,75±0,36***</b>
DDSIV (cm)	1,16± 0,31	<b>0,97±0,23</b>	<b>1,24±0,30***</b>
DSSIV (cm)	1,50± 0,37	<b>1,20±0,35</b>	<b>1,61±0,32***</b>
DDVI (cm)	4,70± 0,74	<b>4,36±0,60</b>	<b>4,83±0,75***</b>
DSVI (cm)	2,994± 0,73	2,84±0,57	3,04±0,77
VDVI ( $\text{cm}^3$ )	97,34± 38,24	92,17±38,76	99,28±38,06
VSVI ( $\text{cm}^3$ )	38,83± 22,99	40,59±20,91	38,17±23,79
MVI (gr)	239,22± 94,21	<b>151,2±39,98</b>	<b>272,1±87,27***</b>
Masa VI/altura <sup>2,7</sup> ( $\text{gr}/\text{m}^{2,7}$ )	60,99± 22,69	<b>37,43±8,12</b>	<b>69,79±19,92***</b>
GRP (cm)	0,50± 0,17	<b>0,45±0,12</b>	<b>0,51±0,18*</b>
FE (%)	65,65± 10,26	63,54±8,63	66,44±10,73
FA (%)	36,93± 8,54	35,11±7,02	37,61±8,98
mESS ( $\text{Kdynas}/\text{cm}^2$ )	67,61± 36,89	75,86±31,11	64,6±38,49
Onda E	0,73±0,16	0,75±0,19	0,72±0,16
Onda A	0,72± 0,19	<b>0,64±0,16</b>	<b>0,74±0,19**</b>
Relación E/A	1,09± 0,39	<b>1,22±0,38</b>	<b>1,04±0,38*</b>
TRIV (msg)	92,06± 26,85	90,72±26,66	92,56±25,86
TD (msg)	194,96± 58,81	178,68±67,63	201,05±54,28

Prueba t de Student para datos independientes (No HVI v HVI) \*  $P < 0,05$  \*\* $P = 0,008$  \*\*\* $P = 0,001$   
 Los datos se expresan como Media±Desviación Estándar(DS)

### **5.2. Estudio comparativo en el subgrupo de pacientes con HVI en función de la evolución de la HTA y de la existencia o no de diabetes:**

En el subgrupo de 99 pacientes que presentaban HVI realizamos un estudio comparativo de los pacientes en relación al tiempo de evolución de la HTA (Grupo 1= HTA de reciente inicio y Grupo 2= HTA de larga evolución ) y a la existencia o no de diabetes (Diagnóstico 0=HTA reciente, Diagnóstico 1=HTA antigua sin DM, Diagnóstico 2= HTA antigua con DM).

#### **5.2.1. Comparación de los parámetros clínicos y analíticos**

##### **5.2.1.1. En función de la evolución de la hipertensión arterial**

Cuando comparamos los pacientes con HVI en función del tiempo de evolución de la HTA encontramos que los valores medios de la edad ( $57,75 \pm 9,33$  vs  $42,21 \pm 12,98$  años), el IMC ( $32,39 \pm 4,96$  vs  $28,73 \pm 4,03$  Kg/m<sup>2</sup>), la PAS casual ( $165,65 \pm 21,37$  vs  $149,31 \pm 13,85$  mmHg), la PP casual ( $73,07 \pm 18,99$  vs  $57,5 \pm 13,57$  mmHg), el VLDL-Col ( $36,67 \pm 18,83$  vs  $26,35 \pm 21,94$  mg/dl), la glucemia basal ( $124,51 \pm 54,50$  vs  $100,46 \pm 16,43$  mg/dl) , la insulina basal (  $14,86 \pm 8,41$  vs  $10,46 \pm 7,13$  mcU/ml ), el HOMA ( $5,3 \pm 4,71$  vs  $2,6 \pm 1,88$ ) de los pacientes hipertensos de larga evolución fueron significativamente más elevados que en los pacientes hipertensos recientes ( $P < 0,001$ ), excepto los valores de HDL-Col que fueron superiores en este último grupo de pacientes ( $53,21 \pm 15,24$  vs  $45,67 \pm 10,20$ ) ( $P < 0,001$ ) (Tabla 14).

## 5 Resultados

**Tabla 14.- Parámetros clínicos y analíticos del paciente con HVI con relación a la hipertensión arterial**

<b>Parámetros</b>	<b>Grupo 1 Media±DS ( n=48)</b>	<b>Grupo 2 Media±DS ( n=51)</b>
<b>Edad (años)</b>	<b>42,21±12,98</b>	<b>57,75±9,33*</b>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>28,73±4,03</b>	<b>32,39±4,96*</b>
<b>PAS causal (mm Hg)</b>	<b>149,31±13,85</b>	<b>165,65±21,37*</b>
<b>PAD causal (mm Hg)</b>	91,98±10,28	92,57±13,66
<b>Presión de pulso (mm Hg)</b>	<b>57,5±13,57</b>	<b>73,07±18,99*</b>
<b>Colesterol total ( mg/dl)</b>	207,31±44,27	221,8±42,28
<b>HDL-Col (mg/dl)</b>	<b>53,21±15,24</b>	<b>45,67±10,20*</b>
<b>LDL-Col (mg/dl)</b>	126,19±36,23	138,43±43,34
<b>VLDL-Col (mg/dl)</b>	<b>26,35±21,94</b>	<b>36,67±18,83*</b>
<b>Triglicéridos(mg/dl )</b>	135,69±124,06	176,47±102,46
<b>Glucemia basal (mg/dl)</b>	<b>100,46±16,43</b>	<b>124,51±54,50*</b>
<b>HOMA</b>	<b>2,6±1,88</b>	<b>5,3±4,71*</b>
<b>Insulina basal (mcU/ml)</b>	<b>10,46±7,13</b>	<b>14,86±8,41*</b>
<b>IGF-I (ng/ml)</b>	142,79±±104,96	153,02±73,32
<b>Ac.Úrico (mg/dl)</b>	5,77±1,64	5,69±1,28

*Prueba t de Student para datos independientes (H. A. reciente v H. A. antigua) \* P<0,001*

*Grupo 1 = HTA reciente. Grupo 2= HTA antigua*

*Los datos se expresan como Media±D.Estándar (DS)*

### 5.2.1.2. En función de la evolución de la hipertensión arterial y del diagnóstico de diabetes

Los 99 pacientes con HVI se clasificaron en 3 grupos, teniendo en cuenta el tiempo de evolución de la hipertensión y la existencia o no de diabetes (Diagnóstico 0= HTA reciente, Diagnóstico 1= HTA antigua sin DM, Diagnóstico 2= HTA antigua con DM).

Al comparar dichos grupos entre sí, las diferencias anteriores se mantuvieron significativas, a excepción de los niveles de HDL-Col que fueron menos elevados en los pacientes con HTA antigua y diabetes y cuyas diferencias significativas solo se mantuvieron entre este grupo y los pacientes con HTA reciente (Tabla 15)

## 5 Resultados

Tabla 15. - Parámetros metabólicos del paciente con HVI con relación a la hipertensión arterial y diabetes

Parámetro	Diagnóstico 0 HTA reciente Media±DS (n=48)	Diagnóstico 1 HTA antigua Media±DS (n=30)	Diagnóstico 2 HTA antigua +DM Media±DS (n=21)
Edad (años)	42,21±12,98	56,9±8,53	58,95±11,02**
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,73±4,03	31,9±5,50	33,07±4,10**
PAS casual (mm Hg)	149,31±13,85	168,27±21,62	161,9±20,94**
PAD casual (mm Hg)	91,98±10,28	92,2±13,19	93,1±14,62
PP casual (mm Hg)	57,5±13,57	76,06±15,90	68,8±22,41**
Colesterol total (mg/dl)	207,31±44,27	228,00±53,39	212,95±32,87
HDL-Col (mg/dl)	53,21±15,24	46,97±9,33	43,81±11,29*
LDL-Col (mg/dl)	126,19±36,23	142,53±47,06	132,57±40,32
VLDL-Col (mg/dl)	26,35±21,94	37,1±19,24	36,05±18,68**
Triglicéridos (mg/dl)	135,69±124,06	174,6±99,55	179,14±108,91
Glucemia basal (mg/dl)	100,46±16,43	92,97±21,8	169,57±55,79**
HOMA	2,6±1,88	3,1±2,71	8,43±5,22**
Insulina basal (mcU/ml)	10,46±7,13	11,5±6,74	19,67±8,36**
IGF-I (ng/ml)	142,79±104,96	160,87±80,55	141,81±61,71
Ac.Úrico (mg/dl)	5,77±1,64	5,8±1,38	5,54±1,14

Análisis de varianza. Test de Bonferroni: \*diferencias entre el diagnóstico 0 y 2  $P < 0,05$  \*\* diferencias entre el diagnóstico 0 y 1 y 0 y 2  $P < 0,001$

Diagnóstico 0 = HTA reciente. Diagnóstico 1 = HTA antigua no DM. Diagnóstico 2 = HTA antigua no DM.  
Los datos se expresan como Media±D.Estándar (DS)

### 5.2.2. Comparación de los resultados de la monitorización ambulatoria de la presión arterial

#### 5.2.2.1. En función de la evolución de la hipertensión arterial

En la tabla 16 se resumen los resultados de la monitorización ambulatoria de la presión arterial. Encontramos diferencias significativas al comparar los valores medios de la PAD media diurna entre los pacientes hipertensos recientes y los pacientes hipertensos antiguos ( $89,90 \pm 7,23$  vs  $85,37 \pm 10,96$  respectivamente,  $P < 0,05$ ).

Los valores medios de la PAS media de 24h, PAS media diurna y PAS media nocturna de los pacientes hipertensos de larga evolución fueron significativamente más elevados que los valores medios de los mismos parámetros de los pacientes de reciente diagnóstico.

## 5 Resultados

Tabla 16.- Datos MAPA del paciente con HVI con relación a la hipertensión arterial

Parámetros	Grupo 1 HTA reciente Media±DS (n=48)	Grupo 2 HTA antigua Media±DS (n=46)
PAS media de 24h (mmHg)	131,56±10,10	146,17±17,77 <sup>***</sup>
Carga 1 (%)	40,4±25,26	61,11±29,70 <sup>***</sup>
PAD media de 24 h (mmHg)	84,33±6,95	81,61±10,46
Carga 2 (%)	48,06±21,00	36,39±27,57 <sup>*</sup>
PAS media diurna (mmHg)	137,58±10,43	148,93±17,50 <sup>***</sup>
Carga 3 (%)	52,85±29,45	66,46±30,98
PAD media diurna (mmHg)	89,90±7,23	85,37±10,96 <sup>*</sup>
Carga 4 (%)	63,4±26,38	43,11±30,99 <sup>**</sup>
PAS media nocturna (mmHg)	125,73±10,63	142,65±17,44 <sup>***</sup>
Carga 5 (%)	27,02±24,17	52,3±30,54 <sup>***</sup>
PAD media nocturna (mmHg)	79,4±7,52	77,39±11,90
Carga 6 (%)	30,44±21,86	29,48±26,08

Prueba t de Student para datos independientes \* P<0,05 \*\*P<0,01 \*\*\*P<0,001

Grupo 1 = HTA reciente. Grupo 2= HTA antigua

Los datos se expresan como Media±D.Estándar (DS)

### 5.2.2.2. En función de la evolución de la hipertensión arterial y del diagnóstico de diabetes

Cuando estratificamos a los pacientes según el diagnóstico de diabetes, la PAD media diurna difiere entre los pacientes hipertensos recientes e hipertensos antiguos no diabéticos (89,90±7,23 vs 83,56±10,00 respectivamente, P<0,05) y la PAS media diurna entre los hipertensos recientes e hipertensos de larga evolución diabéticos (137,58±10,43 vs 152,62±16,17 respectivamente P = 0,05). El resto de las diferencias estadísticamente significativas obtenidas anteriormente se mantuvieron entre los pacientes hipertensos recientes e hipertensos antiguos independientemente de la existencia o no de diabetes (Tabla 17).

## 5 Resultados

Tabla 17.- Datos MAPA del paciente con HVI con relación a la hipertensión arterial y diabetes

Parámetros	Diagnóstico 0 HTA reciente Media±DS (n=48)	Diagnóstico 1 HTA antigua Media±DS (n=25)	Diagnóstico 2 HTA antigua +DM Media±DS (n=21)
PAS media de 24h (mmHg)	131,56±10,10	143,32±18,22	149,57±17,01 <sup>***</sup>
Carga 1 (%)	40,4±25,26	56,72±32,21	66,33±26,23 <sup>**</sup>
PAD media de 24 h (mmHg)	84,33±6,95	80,44±6,95	83,00±10,25
Carga 2 (%)	48,06±21,00	34,2±28,50	39±26,87
PAS media diurna (mmHg)	137,58±10,43	145,84±18,29	152,62±16,17 <sup>**</sup>
Carga 3 (%)	52,85±29,45	60,64±36,09	73,38±22,44 <sup>**</sup>
PAD media diurna (mmHg)	89,90±7,23	83,56±10,00	87,52±9,47 <sup>*</sup>
Carga 4 (%)	63,4±26,38	40,92±32,35	45,71±29,86 <sup>*</sup>
PAS media nocturna (mmHg)	125,73±10,63	141,08±18,63	144,52±15,43 <sup>***</sup>
Carga 5 (%)	27,02±24,17	47,56±32,65	57,95±27,52 <sup>***</sup>
PAD media nocturna (mmHg)	79,404±7,52	77,24±12,28	77,57±11,74
Carga 6 (%)	30,44±21,86	27,84±28,55	31,43±23,35

Análisis de varianza : Test de Bonferroni\* diferencias entre el diagnóstico 0 y 1  $P < 0,05$  \*\* diferencias entre el diagnóstico 0 y 2  $P = 0,05$  \*\*\*diferencias entre el diagnóstico 0 y 1 y 0 y 2  $P < 0,001$

Diagnóstico 0 = HTA reciente. Diagnóstico 1 = HTA antigua no DM.. Diagnóstico 2= HTA antigua no DM.  
Los datos se expresan como Media±D.Estándar (DS)

### 5.2.3. Comparación de los parámetros ecocardiográficos

#### 5.2.3.1. En función de la evolución de la hipertensión arterial

En los pacientes con HVI se valoraron del mismo modo los parámetros ecocardiográficos en función de la evolución de la hipertensión (Tabla 18).

Los valores medios de la FA y la FE y de los parámetros de función diastólica como el TRIV y el TD fueron significativamente más elevados en los pacientes hipertensos de larga evolución que en los hipertensos recientes.

El parámetro mESS, que valora postcarga, fue significativamente más elevado en los pacientes de reciente diagnóstico que en los pacientes con hipertensión de larga evolución.

## 5 Resultados

**Tabla 18.-Parámetros ecocardiográficos del paciente con HVI con relación a la hipertensión arterial**

<b>Parámetros</b>	<b>Grupo 1 HTA reciente Media±DS (n=48)</b>	<b>Grupo 2 HTA antigua Media±DS (n=46)</b>
<b>GRP (cm)</b>	0,53±0,22	0,49±0,12
<b>FE (%)</b>	<b>60,48±9,84</b>	<b>72,05±8,28<sup>***</sup></b>
<b>FA (%)</b>	<b>32,97±9,34</b>	<b>41,97±6,00<sup>***</sup></b>
<b>Mess (Kdynas/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>81,57±47</b>	<b>48,64±17,02<sup>***</sup></b>
<b>Onda E</b>	0,74±0,18	0,71±0,14
<b>Onda A</b>	<b>0,70±0,20</b>	<b>0,79±0,18<sup>*</sup></b>
<b>Relación E/A</b>	<b>1,13±0,42</b>	<b>0,96±0,32<sup>*</sup></b>
<b>TRIV (msg)</b>	<b>86,23±30,81</b>	<b>98,50±18,56<sup>*</sup></b>
<b>TD (msg)</b>	<b>184,56±53,39</b>	<b>216,56±50,89<sup>**</sup></b>

*Prueba t de Student para datos independientes \* P<0,05 \*\*P<0,01 \*\*\*P<0,001*

*Grupo 1 = HTA reciente. Grupo 2= HTA antigua*

*Los datos se expresan como Media±D.Estándar (DS)*

### **5.2.3.2. En función de la evolución de la hipertensión arterial y del diagnóstico de diabetes**

Al comparar los subgrupos de pacientes teniendo en cuenta el criterio del diagnóstico de diabetes, las diferencias anteriores se mantuvieron en el mismo sentido, excepto los valores del TRIV (msg) y el TD (msg) ya que al estratificar a los pacientes por diagnósticos las diferencias estadísticamente significativas en dichos parámetros se mantuvieron entre los pacientes hipertensos recientes e hipertensos de larga evolución no diabéticos (TRIV 86,23±30,81 vs 100,8±17,31 msg y TD 184,56±53,39 vs 215,97±49,21 msg) (Tabla 19)

## 5 Resultados

**Tabla 19. -Parámetros ecocardiográficos del paciente con HVI con relación a la hipertensión arterial y diabetes**

<b>Parámetros</b>	<b>Diagnóstico 0 HTA reciente Media±DS (n=48)</b>	<b>Diagnóstico 1 HTA antigua Media±DS (n=30)</b>	<b>Diagnóstico 2 HTA antigua +DM Media±DS (n=21)</b>
<b>GRP (cm)</b>	0,54±0,22	0,46±0,08	0,55± 0,14
<b>FE (%)</b>	<b>60,48±9,84</b>	<b>73,03±8,26</b>	<b>70,67±8,31**</b>
<b>FA (%)</b>	<b>32,97±9,34</b>	<b>42,22±6,62</b>	<b>41,61±5,11**</b>
<b>mESS (Kdynas/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>81,57±47</b>	<b>51,78±15,62</b>	<b>44,16±18,29**</b>
<b>Onda E</b>	0,74±0,18	0,70±0,12	0,72±0,16
<b>Onda A</b>	0,70±0,20	0,77±0,18	0,81±0,19
<b>Relación E/A</b>	1,12±0,42	0,93±0,30	1,00±0,37
<b>TRIV (msg)</b>	<b>86,23±30,81</b>	<b>100,8±17,31</b>	<b>95,24±20,18*</b>
<b>TD (msg)</b>	<b>184,56±53,39</b>	<b>215,97±49,21</b>	<b>217,42±54,43*</b>

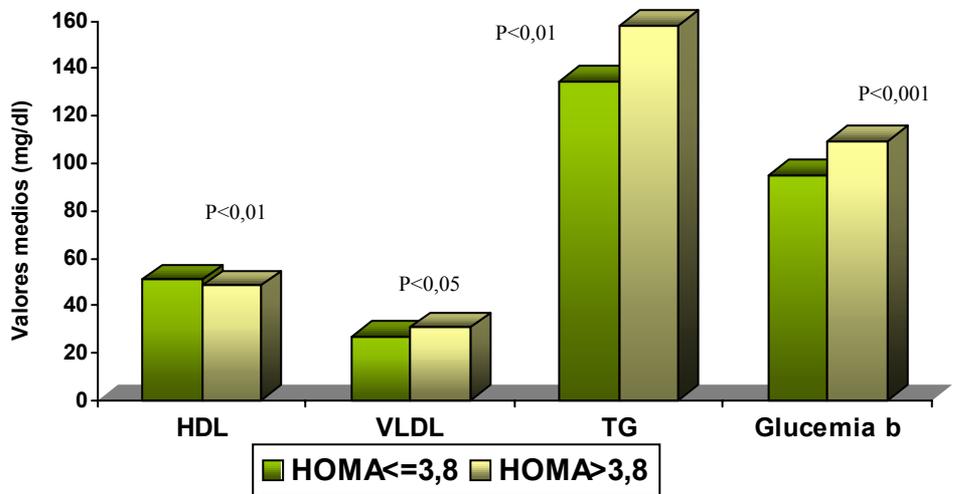
*Análisis de varianza. Test de Bonferroni. \*diferencias entre diagnóstico 0 y 1 P<0,05 \*\* diferencias entre diagnósticos 0 y 1 y 0 y 2 P<0,001*

*Diagnóstico 0 = HTA reciente. Diagnóstico 1 =HTA antigua no DM. Diagnóstico 2= HTA antigua no DM. Los datos se expresan como Media±D.Estándar (DS)*

## 5 Resultados

### 5.3. Comparación del perfil metabólico y hemodinámico de los pacientes hipertensos en función del HOMA

La muestra total de pacientes se dividió en función de la existencia o no de insulinoresistencia, estableciendo dos grupos según los valores del HOMA: Grupo 1: **HOMA  $\leq 3,8$**  y Grupo 2: **HOMA  $> 3,8$**  para contrastar las diferentes variables estudiadas; dichas comparaciones resultaron ser significativas para el perfil lipídico, valores de glucemia basal y PAS media determinada mediante MAPA(a las 24 h, día y noche) (Gráficas 3 y 4)

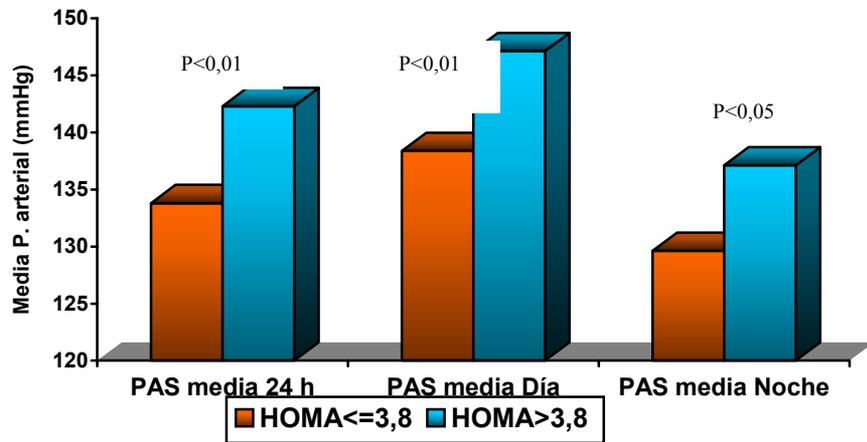


*Prueba t de Student*

Gráfica 3. - Comparación del perfil lipídico y glucemia basal (mg/dl) en función del HOMA

## 5 Resultados

---



*Prueba t de Student*

**Gráfica 4. - Comparación de los valores de PAS (mmHg) en función del HOMA**

### **5.4. Comparación de diferentes variables de la muestra de pacientes hipertensos en función de los valores de IGF-I**

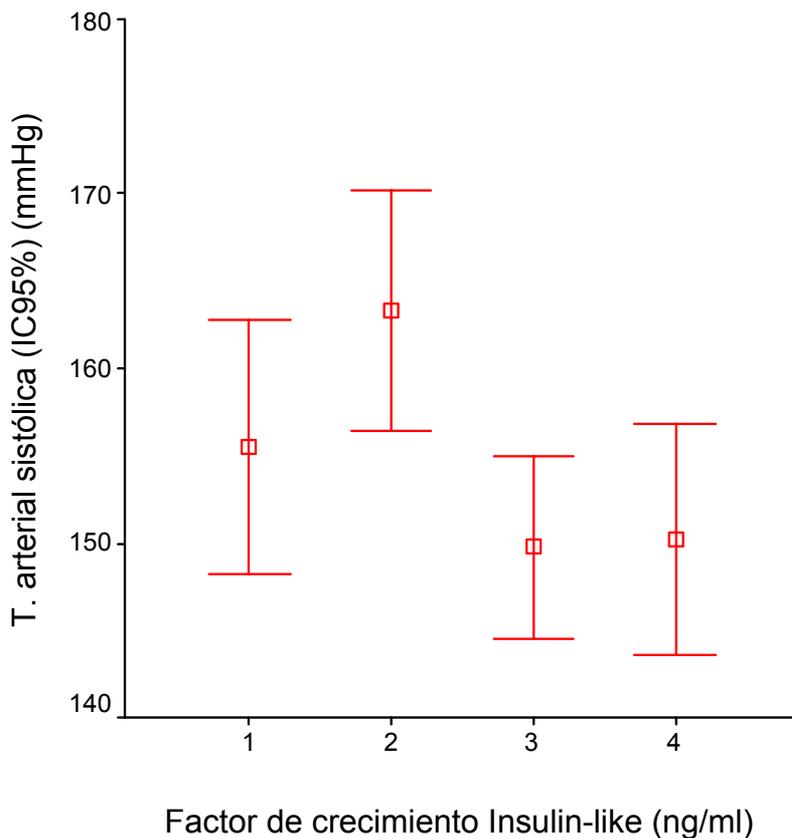
Con el fin de estudiar la relación de determinadas variables de la muestra total con los valores de IGF-I (ng/ml), se estratificó dicha variable en cuatro grupos teniendo en cuenta sus cuartiles; de este modo se formaron 4 grupos de pacientes:

1. - Pacientes con valores de IGF-I por debajo de 83,25 ng/ml
2. - Pacientes con valores de IGF-I entre 83,26 y 145 ng/ml
3. - Pacientes con valores de IGF-I entre 146 y 208 ng/ml
4. - Pacientes con valores de IGF-I superiores a 208 ng/ml.

## 5 Resultados

---

A continuación se compararon los valores medios de P. arterial sistólica (mmHg), P. arterial diastólica (mmHg), P. de Pulso (mmHg), Proteína transportadora de IGF-I (mg/L) y Masa ventricular izquierda ( $\text{gr}/\text{m}^2$ ) en función de los grupos anteriores. Resultaron diferencias estadísticamente significativas en los casos a continuación representados:



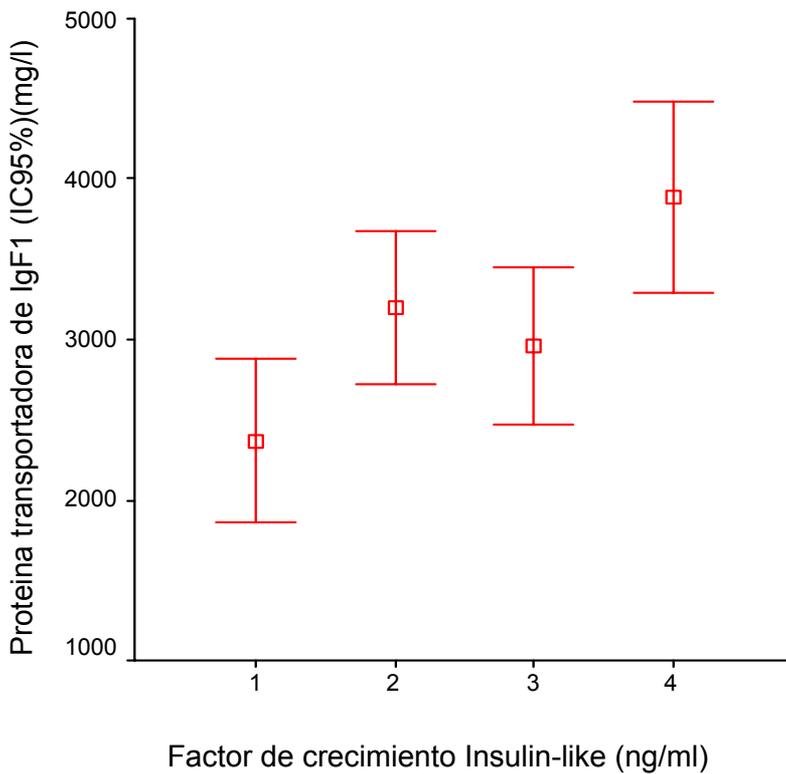
Gráfica 5.- Relación entre la P. arterial sistólica y el IGF-I

Cómo se puede ver en la gráfica 5, el 2º grupo tenía los valores medios más altos de PAS ( $163,26 \pm 19,69$  mmHg); dichos valores difirieron significativamente de los registrados en el grupo 3 y 4 ( $P=0,021$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el resto de los grupos.

## 5 Resultados

---

En la gráfica 6 se observa como al contrastar los valores medios de proteína transportadora de IGF-I, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 1 y 4, siendo la media más alta en este último ( $P=0,001$ ).

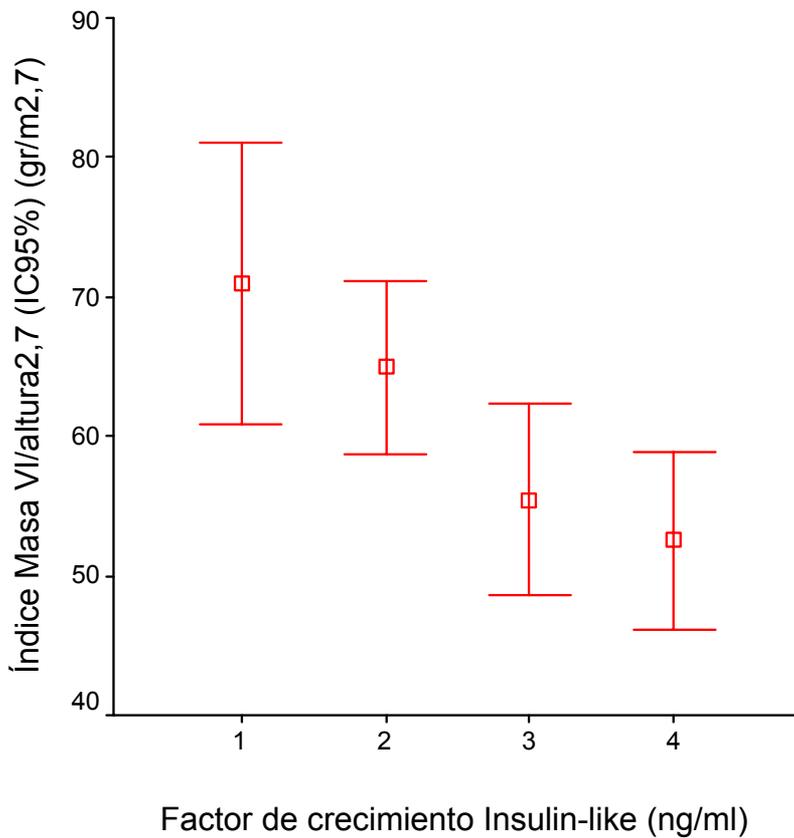


**Gráfica 6.- Relación entre la Proteína transportadora de IGF-I y el IGF-I**

## 5 Resultados

---

En la gráfica 7 se representan las medias del índice de masa del ventrículo izquierdo con relación a los mismos grupos: los valores medios del grupo 1 resultaron ser estadísticamente superiores a los del grupo 3 y 4 ( $P=0,022$  y  $P=0,004$  respectivamente). No difirieron estadísticamente el resto de los grupos.



Gráfica 7.- Relación entre el Índice Masa del Ventrículo izquierdo y el IGF-I

## 5 Resultados

### 5.5. Análisis de Regresión Múltiple

#### 5.5.1. Análisis de regresión logística univariantes:

Se estudio la relación univariante entre la variable hipertrofia ventricular izquierda (1=Si, 0=No) y cada una de las variables que se recogen en la tabla 20 ; en ella se detallan los valores correspondientes de los coeficientes, su error estándar, el valor de P, la OR e intervalos de confianza al 95% de seguridad.

Tabla 20.- Regrasión logística univariante entre la HVI (Si, No) y el resto de las variables

VARIABLE	Coficiente	E. Estándar	P	OR	IC(95%)
Género (0=Mujer, 1=Hombre)	0,359	0,387	0,353	1,43	0,61-3,06
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,164	0,052	<b>0,001</b>	<b>1,18</b>	<b>1,06-1,30</b>
P. arterial sistólica (mmHg)	0,035	0,012	<b>0,004</b>	<b>1,04</b>	<b>1,01-1,06</b>
P. arterial diastólica (mmHg)	0,022	0,017	0,198	1,02	0,99-1,06
Glucemia basal (mg/dl)	0,027	0,011	0,014	1,03	1,01-1,05
HOMA	0,348	0,125	<b>0,006</b>	<b>1,42</b>	<b>1,11-1,81</b>
Insulina basal (mcU/ml)	0,086	0,033	0,010	1,09	1,02-1,16
IGF-I (ng/ml)	-0,005	0,002	0,016	0,995	0,99-0,999
Ac. Úrico mg/dl)	0,131	0,131	0,319	1,14	0,88-1,47

Como se observa en la tabla anterior, las variables con una asociación más fuerte con la variable dependiente en los análisis de regresión univariantes son: IMC (P=0,001), P. arterial sistólica (P=0,004) y HOMA (P=0,006):

- Por cada unidad de aumento del IMC, la probabilidad de desarrollar hipertrofia ventricular izquierda es 1,18 veces mayor, es decir el riesgo aumenta 18 veces (IC95%=1,06-1,30).
- Por cada mmHg más de P. arterial sistólica, el riesgo de desarrollar hipertrofia ventricular izquierda es 1,04 veces mayor, el riesgo aumenta un 4% (IC95%=1,01-1,06).
- Por cada unidad de aumento de HOMA, es 1,42 veces más probable desarrollar hipertrofia ventricular izquierda, es decir el riesgo aumenta un 42% (IC95%=1,11-1,81).

En cuanto a la variable IGF-I:

- Por cada 10 unidades de aumento de IGF-I, el riesgo de desarrollar hipertrofia ventricular disminuye un 5% (IC95%=1,010-1,106).

### 5.5.2. Análisis de regresión logística múltiple (RLM):

Tras realizar múltiples análisis univariantes relacionando cada una de las variables independientes con la variable “**Hipertrofia ventricular izquierda**” (0=No, 1=Si) considerada como variable “resultado”, se realizó un análisis de RLM para determinar los factores de riesgo asociados a hipertrofia ventricular izquierda, considerando como variables potencialmente asociadas a dicho efecto a las siguientes:

**Género (0=Mujer, 1=Hombre)**

**Índice de masa corporal (IMC) ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ):**

**P. arterial sistólica (mmHg)**

**P. arterial diastólica (mmHg)**

**Glucemia basal (mg/dl)**

**Índice indirecto de Insulinresistencia (HOMA)**

**Insulina basal (mcU/ml)**

**Factor de crecimiento Insulin-Like (IGF-I) (ng/ml)**

**Ac. Úrico (mg/dl)**

Las variables incluidas en el modelo final de RLM (Tabla 21) fueron: **P. arterial sistólica, HOMA e IGF-I**. El resto de las variables fueron eliminadas una a una del modelo por no aportar información adicional significativa ( $G= 0,883$ ,  $GL=3$ ,  $p=0,8295$ )

Se valoraron todas las interacciones posibles; ninguna resultó ser significativa por lo que no se incluyeron en el modelo.

Las variables **Género e IMC** se valoraron como posibles factores de confusión no quedando al final en el modelo ya que el porcentaje de cambio de los coeficientes del resto de las variables no sobrepasó un 20%.

## 5 Resultados

**Tabla 21.- Resultados del Análisis de Regresión Logística Múltiple**

Tamaño de la muestra: 136. Porcentaje de hipertrofia ventricular: 72,8% (IC95% 65,32-80,28)

VARIABLE	COEFICIENTE	ERROR ESTANDAR	P	OR	IC 95%
P. Arterial Sistólica (mmHg)	0,031	0,013	0,014	1,032	1,006-1,058
HOMA	0,362	0,136	0,007	1,437	1,102-1,874
IGF-I (ng/ml)	-0,004	0,002	0,057	0,996	0,992-1,000
Constante	-4,081	2,004	0,042		

Variable dependiente : HIPERTROFIA VENTRICULAR

Test de la razón de verosimilitud: G= 25,11; GL=3; p=0,000

Estadístico C de Hosmer-Lemeshow: C= 5,26; GL=8; p=0,730

### - HOMA → OR =1,437; IC95%= 1,102-1,874

A igualdad en el resto de las demás variables es 1,44 veces más probable desarrollar hipertrofia ventricular por cada unidad más de HOMA, siendo un valor entre 1,10 y 1,87 veces más en la población de origen con un 95% de seguridad.

### - P. arterial sistólica → OR =1,032; IC95%= 1,006-1,058

Controlando por las demás variables el riesgo de padecer hipertrofia ventricular es 1,03 veces mayor por cada mmHg de aumento de la P. arterial sistólica. Es decir, el riesgo aumenta un 3%. En la población dicho riesgo aumenta, con un 95% de seguridad, entre un 0,6 y un 5,8%.

### - IGF-I → OR =0,996; IC95%= 0,992-1,000

A igualdad en el resto de las demás variables por cada 10 ng/ml de aumento de IGF1, la probabilidad de desarrollar hipertrofia ventricular es 1,04 veces menos, es decir el riesgo disminuye un 4% (IC95%= 1,00-1,08).

## 5 Resultados

### 5.5.3. Análisis de regresión lineal univariantes:

También se analizó la relación univariante entre la variable IMVI ( $\text{gr/m}^{2,7}$ ) y las variables anteriores; en la tabla 22 se observan los valores correspondientes de cada coeficiente y error estándar, sus intervalos de confianza al 95% y valor de P para el estadístico T de Wald.

Tabla 22.- Regresión lineal univariante entre la HVI ( $\text{gr/m}^{2,7}$ ) y el resto de las variables

VARIABLE	Coefficiente	E. Estándar	P	IC(95%)
Género (0=Mujer, 1=Hombre)	4,532	3,906	0,248	-3,20-12,26
IMC ( $\text{Kg/m}^2$ )	0,919	0,418	0,030	0,093-1,745
P. arterial sistólica (mmHg)	0,244	0,099	<b>0,012</b>	<b>0,047-0,440</b>
P. arterial diastólica (mmHg)	0,238	0,165	0,150	-0 087-0 564
Glucemia basal (mg/dl)	0,130	0,051	<b>0,012</b>	<b>0,029-0,230</b>
HOMA	0,974	0,562	0,085	-0,138-2,086
Insulina basal (mcU/ml)	0,310	0,261	0,237	-0,206-0,826
IGF-I (ng/ml)	-0,071	0,019	<b>0,000</b>	<b>-0,11- -0,03</b>
Ac. Úrico mg/dl)	1,969	1,301	0,132	-0,603-4,542

Como se recoge en la tabla 22 las variables que correlacionan mejor con la variable dependiente en los análisis univariantes son: IGF-I ( $P=0,000$ ), Glucemia basal ( $P=0,012$ ) y P. Arterial sistólica ( $P=0,012$ ):

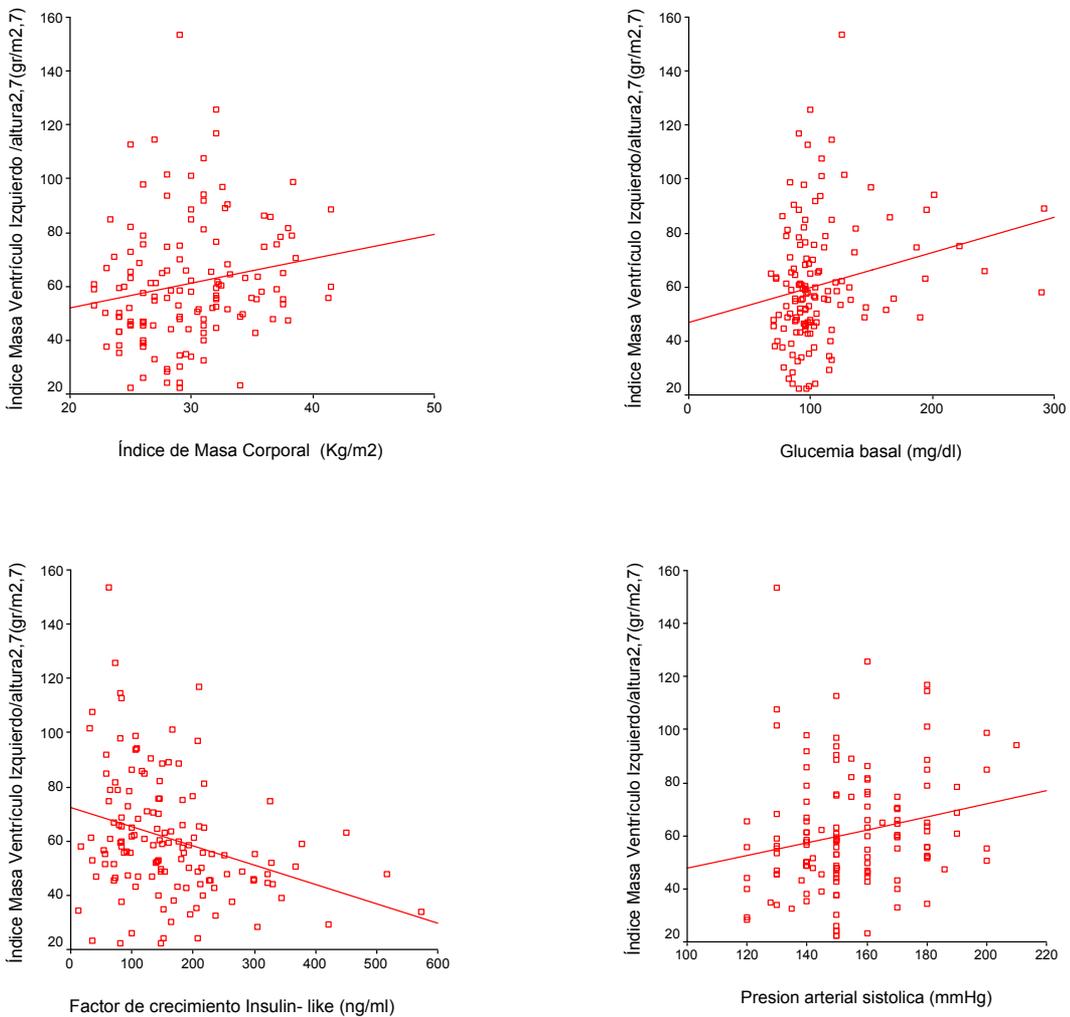
- Por cada 10 unidades de aumento de IGF-I (ng/ml), el IMVI disminuye 0,71  $\text{gr/m}^{2,7}$  (IC95%= 0,3-1,1).

- Por cada 10 unidades de aumento de la glucemia basal (mg/dl) el IMVI aumenta 1,3  $\text{gr/m}^{2,7}$ . (IC95%= 0,3-2,3).

- Por cada 10 mmHg de aumento de la P. arterial sistólica, el IMVI aumenta 2,4  $\text{gr/m}^{2,7}$  (IC95%= 0,5-4,4).

## 5 Resultados

En los gráficos siguientes se representa la relación lineal entre la variable dependiente y el resto de las variables en las que se obtuvo significación estadística ( $P < 0,05$ ).



Gráfica 8.- Correlación lineal entre el Índice Masa de Ventrículo izquierdo y otras variables

### 5.5.4. Análisis de regresión lineal múltiple (RM):

Para determinar los factores que se correlacionan con el IMVI( $\text{gr/m}^{2,7}$ ) se realizó un análisis de RM cuyos resultados son los siguientes:

Tras realizar múltiples análisis univariantes relacionando cada una de las variables independientes con la variable “Índice de Masa de VI ” ( $\text{gr/m}^{2,7}$ ) considerada como variable “resultado”, se realizó un análisis de RLM con todas ellas considerando como variables potencialmente asociadas al Índice de masa Ventricular izquierda a las siguientes:

**Género (0=Mujer, 1=Hombre)**

**Índice de masa corporal (IMC) ( $\text{Kg/m}^2$ ):**

**P. arterial sistólica (mmHg)**

**P. arterial diastólica (mmHg)**

**Glucemia basal (mg/dl)**

**Índice indirecto de Insulinresistencia ( HOMA)**

**Insulina basal (mcU/ml)**

**Factor de crecimiento Insulin-Like (IGFI) (ng/ml)**

**Ac. Úrico (mg/dl)**

Las variables incluidas en el modelo final de RM (Tabla 23) fueron: **Género, IMC, P. arterial sistólica, e IGFI**. El resto de las variables fueron eliminadas una a una del modelo por no aportar información adicional significativa (Prueba parcial de F múltiple:  $F= 0,5993$ ;  $p= 0,7028$ ,  $Gl=(5,126)$ ).

Se valoraron todas las interacciones posibles; ninguna resultó ser significativa por lo que no se incluyeron en el modelo.

La variable P. arterial sistólica (mmHg) permanece en el modelo ya que es un factor de confusión.

## 5 Resultados

Tabla 23.- Resultados Análisis de Regresión Múltiple

VARIABLE	COEFICIENTE	ERROR ESTANDAR	P	IC 95%
<b>Género (0=Mujer,1=Hombre)</b>	8,146	3,708	<b>0,030</b>	0,811-15,481
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,810	0,409	<b>0,049</b>	0,002-1,619
<b>P. Arterial Sistólica (mmHg)</b>	0,172	0,101	0,091	-0,028-0,371
<b>IGFI (ng/ml)</b>	-0,071	0,019	<b>0,000</b>	-0,107- -0,034
<b>Constante</b>	17,147	17,989		

Variable dependiente : INDICE DE MASA DE VI (gr/m<sup>2,7</sup>)

Coefficiente de determinación =  $R^2 = 0,175$

Análisis de varianza para la regresión: F=6,927; p=0,000.

- A igualdad en el resto de las variables, el hombre por término medio tiene 8,15 gr/m<sup>2,7</sup> más de masa ventricular izquierda que la mujer. (IC95%= 0,81-15,48).

- A igualdad en el resto de las variables, por cada Kg/m<sup>2</sup> de aumento del IMC, la masa del ventrículo izquierdo aumenta 0,81 gr/m<sup>2,7</sup>. (IC95%= 0,002-1,619).

- A igualdad en el resto de las variables, por cada 10 unidades de aumento de IGF-I , la masa del ventrículo izquierdo disminuye 0,7 gr/m<sup>2,7</sup> (IC95%= 0,34-1,07).

Este modelo explicaría el 17,5% de la variabilidad de la masa ventricular en la hipertrofia ventricular izquierda.

### 6. DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo indican que en los pacientes con hipertensión esencial, independientemente del tiempo de evolución de la hipertensión y de la existencia o no de diabetes, la presencia de HVI se correlaciona de forma directa con la PAS Casual y la resistencia a la insulina determinada mediante el índice HOMA y de forma inversa con los niveles de IGF-I. Comprobamos que existe una correlación inversa entre los valores del IMVI y los valores plasmáticos de IGF-I y en nuestro modelo final del análisis de regresión lineal múltiple las variables que se correlacionaban con la masa de VI fueron el género ( $P=0,03$ ) el IMC ( $P= 0,04$ ) y el IGF-I ( $P=0,000$ ) y juntos explican el 17,5% de la variabilidad de la masa ventricular observada en la HVI.

El uso de la ecocardiografía en pacientes hipertensos nos ha permitido valorar el aumento de la masa ventricular izquierda y determinar la existencia de HVI, cuyo desarrollo es complejo interviniendo factores hemodinámicos y no hemodinámicos que no están bien definidos. En el estudio Framingham Heart Study se comprobó que la relación entre la cantidad absoluta de masa de VI determinada mediante ecocardiografía y el riesgo cardiovascular es continuo<sup>24</sup>. Otros estudios indican que la regresión de la MVI con los fármacos antihipertensivos se asocia con un descenso de posteriores eventos cardiovasculares<sup>275</sup>. Es cierto que, la ausencia de criterios estándar y universalmente aceptados de hipertrofia ventricular izquierda y de estudios prospectivos con resultados definitivos sobre que la regresión de la HVI pueda mejorar el pronóstico más allá de los efectos positivos conseguidos con el control de la tensión arterial, ha limitado el uso rutinario de la ecocardiografía y la aplicación de este factor de riesgo en la práctica clínica diaria.

Estudiamos una población de sujetos hipertensos esenciales de reciente diagnóstico y de larga evolución valorando la existencia de HVI que definimos utilizando la masa de VI referida a la altura elevada a 2,7 y estudiamos factores hemodinámicos y biológicos que sabemos están implicados en el aumento de la MVI.

La prevalencia de la HVI varía ampliamente en la mayoría de los estudios sobre adultos hipertensos no seleccionados. En nuestra muestra la prevalencia ecocardiográfica de HVI fue del 72% de los pacientes. Aunque esta proporción de HVI es elevada, se encuentra entre los datos publicados que oscilan entre un 50% en pacientes asintomáticos con HTA media/moderada y un 90% en pacientes hospitalizados<sup>35,36</sup>. Estos datos indican que en la prevalencia de la HVI en la HTA influyen los criterios empleados en la selección de los pacientes. Específicamente nosotros no valoramos la frecuencia de HVI en el subgrupo de pacientes hipertensos de larga evolución y es posible que en este subgrupo de pacientes, la edad y el mayor tiempo de evolución de la HTA<sup>276</sup> aumenten la frecuencia de HVI originando una mayor prevalencia en la muestra total. Aunque en otros estudios como el de Quiñones y colaboradores<sup>159</sup> que incluye pacientes con amplio rango de edad (20 a 65 años) la prevalencia de HVI fue del 67%.

En nuestro estudio observamos que la HVI era más frecuente en varones de mayor edad, obesos y con predominio de obesidad central.

Los pacientes con HVI presentaban un **IMC** más elevado que los pacientes sin HVI, en rangos que van desde el sobrepeso en los hipertensos de reciente diagnóstico (IMC de  $28,73 \pm 4,03 \text{ Kg/m}^2$ ) a la obesidad en hipertensos antiguos (IMC  $32,39 \pm 4,96 \text{ Kg/m}^2$ ). Comprobamos que tras ajustar para el género y la PAS, por cada unidad de aumento del IMC ( $\text{kg/m}^2$ ) la masa de VI aumentaba  $0,81 \text{ gr/m}^2,7$ . Sin embargo cuando relacionamos el IMC con la probabilidad de que exista HVI en un modelo que también incluía el género, la PAS, la PAD, la glucemia basal, el HOMA, la insulina basal, el IGF-I y el Ácido Úrico, el IMC fue un factor de confusión. Nosotros valoramos la MVI referida a la altura elevada

## 6 Discusión

---

a 2,7 ya que se considera que la masa corporal magra genéticamente programada ha de ser proporcional a dicho parámetro<sup>105</sup> y de esta manera evitamos una infravaloración de la HVI debido a la obesidad, a pesar de lo cual nuestros resultados muestran una correlación directa entre el IMC y el IMVI. Otros estudios demográficos ajustados para sexo y altura también demuestran que el peso corporal es un poderoso predictor de la masa de VI<sup>277</sup> y la obesidad se ha asociado repetidamente con el aumento de la masa de VI<sup>80,102,104</sup>, incluso algunos autores como Palmieri y colaboradores<sup>278</sup> encuentran que los pacientes con mayor IMC presentan una MVI inapropiadamente elevada. Otros autores refieren que la obesidad es un factor de confusión en la determinación de la MVI<sup>102</sup>. En nuestro estudio el IMC fue un factor de confusión en el modelo que establecimos para determinar la probabilidad de la existencia o no de HVI, es decir no fue un factor independiente relacionado con la existencia de HVI.

El **género** también se ha citado como uno de los factores reguladores de la adaptación cardiaca a la HTA que es independiente de los niveles de PA, y algunos autores refieren que los cambios en la morfología cardiaca asociados al sexo conllevan mayor rigidez miocárdica y peor relajación que se manifiesta por deterioro de la función sistólica y diastólica<sup>97,279,280</sup>. En nuestra muestra la HVI era más frecuente en hombres que en mujeres (76% vs 68,8%) comprobando que el hombre tenía 8,15 gr/m<sup>2,7</sup> de masa de VI más que la mujer después de controlar por el IMC y el IGF-I. Algunos autores encuentran que las diferencias sexuales se mantienen durante la edad adulta y tienden a desaparecer en la menopausia, quizás debido a los cambios hormonales<sup>92-94</sup> o bien que las diferencias sexo-específicas desaparecen cuando las diferencias hemodinámicas, el estilo de vida y las características de hombres y mujeres son incluidas en el análisis estadístico<sup>96</sup>. Nuestros datos sin embargo coinciden con los datos publicados por los autores del estudio LIFE, que demuestran mayor masa de VI en hombres que en mujeres aún después de controlar la presión arterial, encontrando estos autores deterioro de los parámetros de función sistólica en los hombres<sup>97</sup>. Los autores del Framingham Heart Study también encuentran que la incidencia de HVI es mayor en hombres que en mujeres después de ajustar por la altura<sup>31</sup>.

Para valorar las condiciones de carga sobre el corazón determinamos **factores hemodinámicos** como los valores de PA Casual y los valores recogidos en la MAPA. Los pacientes con HVI presentaban PAS y PP casual y PAS medias diurnas y nocturnas y PAD media de 24h y sus respectivas cargas significativamente más elevadas que los pacientes sin hipertrofia VI. Está ampliamente aceptado que la HVI se relaciona fundamentalmente con la PA Sistólica<sup>58,159</sup>. La mayoría de los autores establecen una relación más estrecha con los valores de PA determinados mediante monitorización ambulatoria continua, tanto la PAS durante el día y/o a las 24h<sup>67</sup> como con el ritmo circadiano<sup>63</sup> o la ausencia de ritmo circadiano<sup>65,66</sup> o con el grado de variabilidad<sup>66</sup>. Pascual y colaboradores<sup>281</sup> en su estudio correlacionan la PAS de 24h con la existencia de HVI controlando en función del género y encuentran significación estadística para PAS de 24h entre 131-150 mmHg (OR= 2,3, P=0,05) y para PAS de 24h >150 mmHg(OR=9,2, P=0,0002). En el estudio PIUMA<sup>157</sup> comprueban asociación entre la PAS 24h y la HVI. Nosotros decidimos estudiar la correlación entre las PAS y PAD Casual y la HVI, comprobando que solo la PAS Casual se relacionaba con la existencia de HVI (OR=1,04, P=0,004). En el análisis multivariante, tras ajustar con el HOMA y el IGF-I, se mantenía la correlación entre la PAS Casual y la HVI (OR=1,03, P=0,014) y aunque la significación estadística es inferior a la encontrada por Pascual y colaboradores, la similitud de los datos que hemos obtenido en los análisis de regresión univariante y multivariante refleja la bondad del sistema y nos permite comprobar que los valores de PAS determinados de forma casual también sirven para predecir la existencia o no de HVI.

Entre los **factores hormonales** determinados encontramos que los niveles medios de Insulina basal, glucemia basal, HOMA, ARP y contratransporte Na-/Li eran significativamente más elevados en pacientes con HVI. Los niveles medios de IGF-I fueron significativamente inferiores en pacientes con HVI con respecto a los pacientes sin esta patología.

Distintos estudios relacionan los niveles más elevados del **contratransporte Na/Li** con las complicaciones más agresivas de la HTA como el aumento de la microalbuminuria<sup>119</sup> y la existencia de HVI<sup>120</sup>.

La **ARP** elevada se ha relacionado con la HVI existiendo la hipótesis de que en la HTA existe una hiperrespuesta de el SRA que modula los cambios estructurales del VI comprobándose que revierten con fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina<sup>171</sup>.

Algunos autores han demostrado que la hiperglucemia en si misma se asocia al crecimiento ventricular<sup>161,162</sup> y nosotros encontramos que los valores de **glucemia basal** se asociaban con el aumento de la masa de VI, así por cada aumento de 10 unidades de la glucemia basal la masa de VI aumenta 1,3 gr/m<sup>2,7</sup> (IC 95%=0,3-2,3), pero no observamos relación entre los niveles de **insulina basal** y la masa de VI o la existencia de HVI.

Calculamos el índice indirecto de insulinoresistencia **HOMA**, y al comparar a los pacientes con y sin criterios de resistencia a la insulina encontramos que el subgrupo de sujetos definidos por existencia de insulinoresistencia presentaban un perfil lipídico más aterogénico y unos valores medios de PAS de 24h, diurna y nocturna significativamente más elevados. También comprobamos que la resistencia a la insulina se relacionaba de forma directa con la existencia de HVI de tal forma que por cada unidad de aumento de HOMA el riesgo de desarrollar HVI aumenta un 42% (OR=1,42, P= 0,006). Este riesgo de presentar HVI en función de la existencia de insulinoresistencia persistía tras ajustar con la PAS Casual y el IGF-I (OR=1,44, P=0,007), con unos valores similares a los obtenidos en el análisis univariante lo que nuevamente evidencia la bondad del sistema.

La resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia está presente casi en un 50% de los hipertensos, es un trastorno primario, que se da en tejidos específicos,

## 6 Discusión

---

independiente de la edad, la obesidad o el tratamiento con medicamentos, aunque la asociación HTA-Resistencia a la insulina-Obesidad es más frecuente. Este defecto en la entrada de glucosa mediada por insulina juega un papel clave en el desarrollo de la hipertensión arterial y cuando es un proceso crónico puede predisponer a un aumento de la PA en ciertos sujetos con un fenotipo neurohormonal específico y favorecer la aparición de complicaciones relacionadas con la hipertensión como la HVI.

La resistencia a la insulina es una situación vasculotóxica y prohipertensiva que daña el endotelio, volviéndose este más propenso a desarrollar aterosclerosis. También origina una proliferación de las células musculares vasculares, aumento del transporte de calcio transmembrana y aumento del calcio citosólico. La resistencia a la insulina se asocia a un perfil lipídico más aterogénico con niveles más elevados de TG y más bajos de HDL-Col, obesidad, desórdenes en la fibrinólisis y diabetes tipo II. Por estos motivos la resistencia a la insulina ha emergido como un factor de riesgo coronario independiente<sup>282,283</sup> y en nuestro estudio el subgrupo de pacientes con HOMA elevado presentaban un fenotipo más aterogénico como está ampliamente descrito<sup>122-125,284</sup>. Algunos autores demuestran que incluso pequeños grados de intolerancia a la glucosa aumentan significativamente el riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria<sup>285</sup>.

Existen trabajos que examinan la relación entre hiperglucemia, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina y su relación con PA o IMVI en diferentes poblaciones. Maheux y colaboradores<sup>286</sup> estudian 5 grupos de sujetos en función de la HTA, la obesidad y la diabetes y comprueban que el efecto de la obesidad, la hipertensión y la DMNID en la resistencia a la insulina tiene efectos aditivos, y que cada una de estas enfermedades independientemente contribuye a la resistencia a los efectos glucoreguladores de la insulina.

Los resultados de los estudios que valoran la relación entre la resistencia a la insulina y la masa de VI muestran datos tanto positivos como negativos o contradictorios.

Phillips y colaboradores<sup>155</sup> en sujetos hipertensos, no tratados, no obesos y no diabéticos encuentra una asociación independiente entre la PA de 24h ( $r=0,47$ ,  $P=0,01$ ), el índice de sensibilidad a la insulina ( $r=-0,43$ ,  $P=0,02$ ) y la MVI determinada mediante ecocardiografía, refiriendo los autores que es el único trabajo donde encuentran una relación independiente entre la MVI, la PAS 24h y la resistencia a la insulina en pacientes hipertensos recientes con hipertensión leve, no obesos y no tratados; los autores justifican sus resultados positivos porque evitan los sesgos debidos a el tiempo de evolución de la hipertensión, el tratamiento antihipertensivo, la diabetes o la obesidad. Paolisso y colaboradores<sup>144</sup> también encuentran un deterioro de la disposición de glucosa determinada mediante el clamp hiperinsulinémico euglucémico en sujetos hipertensos con remodelado ventricular o HVI franca frente a los pacientes que tienen geometría ventricular normal.

Entre los trabajos que no demuestran asociación entre la resistencia a la insulina y la MVI, están los de Costa y colaboradores<sup>149</sup> quizás debido a que incluyen pacientes con HTA muy severa y sometidos a tratamiento, en los que las influencias hemodinámicas sobre la masa de VI pueden predominar sobre los parámetros no hemodinámicos y el tratamiento antihipertensivo puede modificar la relación entre la masa de VI y la resistencia a la insulina. En otros estudios<sup>146,147</sup> la ausencia de relación entre la masa de VI y la resistencia a la insulina puede ser debido a que se valora la resistencia a la insulina mediante la insulina plasmática en ayunas, parámetro que no es muy sensible para medir la insulinoresistencia. Quiñónez y colaboradores<sup>159</sup> que estudian 50 pacientes no diabéticos con amplios rangos de edad, tensión arterial e IMC y determinan tanto las concentraciones plasmáticas de insulina y los índices de secreción tras un test de sobrecarga oral de glucosa como la sensibilidad a la insulina mediante la técnica de clamp, no

## 6 Discusión

---

encuentran relación entre las concentraciones o los parámetros de secreción o acción de la insulina y la masa de VI y si relacionan esta última con la PAS casual y el IMC, concluyendo que los factores hemodinámicos son los dominantes en la génesis de la HVI.

Los resultados contradictorios que encuentran algunos autores<sup>145</sup> pueden ser debido a que utilizan el área bajo la curva de insulina tras el test de sobrecarga oral, parámetro que es impreciso para medir la sensibilidad a la insulina ya que presupone una adecuada respuesta de las células B a la resistencia a la insulina.

En nuestro estudio si existían diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de insulina basal entre los pacientes con y sin HVI, pero solo la resistencia a la insulina calculada mediante el índice HOMA se correlacionó con la existencia de HVI.

Los estudios demuestran la relación entre resistencia a la insulina y MVI, pero no demuestran casualidad. La asociación puede ser debida a un factor hipertrófico que es común a la HTA y a la resistencia a la insulina y que quizás sea la excesiva activación simpática<sup>287</sup>, hipótesis que no hemos comprobado ya que no determinamos los niveles de catecolaminas. Existen observaciones que indican que el aumento de las catecolaminas aumentan el calcio intracelular, el cual inicia las vías de transcripción dependientes de calcineurina que origina el inicio de la hipertrofia cardíaca<sup>52,54</sup>.

Los pacientes con HVI presentaban niveles medios de **IGF-I** significativamente menores que los pacientes sin HVI, no existiendo diferencias significativas en los valores medios de IGF-I entre los subgrupos que establecimos en los pacientes con HVI, en función del tiempo de evolución de la hipertensión y en base a la existencia o no de diabetes. Al agrupar los valores de IGF-I teniendo en cuenta sus cuartiles y relacionarlos con la masa de VI encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 1 y 4. Existía una correlación inversa entre los valores plasmáticos de IGF-I y la

## 6 Discusión

---

existencia de HVI y entre los valores de IGF- I y los niveles de la masa de VI ( $\text{gr/m}^{2,7}$ ). Bajos niveles plasmáticos de IGF-I se asociaban a mayor riesgo de desarrollar hipertrofia ventricular.

Los autores del estudio PIUMA<sup>157</sup> encuentran que la MVI se relaciona con niveles elevados de IGF- I circulante. Este estudio tiene un diseño similar al nuestro, ya que en él, se valora la relación entre el IMVI y la existencia o no de HVI con distintos parámetros obtenidos tras la monitorización ambulatoria de la PA y tras un test de sobrecarga oral de glucosa. El PIUMA solo incluye pacientes hipertensos de reciente diagnóstico no tratados y no diabéticos pero de edad similar a los nuestros. En sus pacientes como en los nuestros existe una clara relación entre el sobrepeso y el perfil lipídico negativo y la resistencia a la insulina. En el análisis de regresión lineal múltiple realizado en el estudio PIUMA, el IMVI se correlacionaba con el IMC, el género, la PAS media de 24h, la insulina postcarga y el IGF-I. En nuestro modelo final de regresión lineal multivariante ( $R^2 = 0,17$ ) con el IMVI como variable dependiente quedó incluido el IMC, el género y el IGF-I, esta última variable con relación negativa, permaneciendo la PAS en el modelo como factor de confusión. En nuestro trabajo y en el estudio PIUMA existe una relación independiente entre el IGF-I y el IMVI y entre el IGF-I y la existencia de HVI, siendo la diferencia más relevante el signo de la relación, ya que los autores del estudio PIUMA encuentran una relación positiva entre IGF-I y masa de VI o la existencia de HVI y nosotros encontramos una relación inversa. En nuestro estudio por cada 10 ng/ml de aumento de IGF-I la probabilidad de desarrollar HVI disminuía 1,04 veces ( IC 95% =1,00-1,08). En el estudio PIUMA por cada 10 ng/ml de aumento de IGF-I la probabilidad de desarrollar HVI aumentaba 1,27 veces (IC 95%= 1,12-1,44) .

Diez y Laviades relacionan niveles elevados de IGF-I con el aumento de la masa de VI sin embargo nuestros estudios no son comparables, ya que estos autores utilizan la relación entre las IGF-BPs y el IGF-I como índice de biodisponibilidad de IGF-I<sup>238,239,288</sup> y los cambios que se producen en ella tras tratamiento con inhibidores de la ECA<sup>240,289</sup> . La relación entre el IGF-I y sus

## 6 Discusión

---

proteínas transportadoras y el papel del IGF-I libre frente al IGF-I unido a proteínas transportadoras es complejo y necesita más estudios<sup>209,213</sup>.

La hipótesis del papel negativo del IGF-I y de otros factores de crecimiento en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular no ha sido corroborado por los recientes estudios<sup>212,290</sup> que defienden el papel cardioprotector del IGF-I y demuestran que la alta biodisponibilidad de IGF-I protege contra el inicio de la enfermedad cardíaca isquémica<sup>211</sup>, intolerancia a la glucosa<sup>217</sup> y previene las complicaciones vasculares<sup>291</sup>.

El IGF-I ejerce efectos favorables en el sistema vascular ya que mejora el metabolismo de la glucosa y la utilización de glucosa en los tejidos al aumentar la sensibilidad a la insulina, promueve la dilatación arteriolar mediante la síntesis de NO y la apertura de los canales de K y la disminución del calcio intracelular, es antiapoptótico y tiene propiedades vasodilatadoras en los grandes y pequeños vasos coronarios<sup>202,217,251</sup>. Böger y colaboradores<sup>229</sup> postulan que los efectos cardiovasculares de IGF-I están mediados por la formación de NO por las células endoteliales, lo cual tiene efectos antiproliferativos y antiaterogénicos y puede antagonizar los efectos proliferativos del IGF-I en el sistema cardiovascular. Bajos niveles de IGF-I se asocian a menor producción de NO y a predominio de los efectos pro-proliferativos.

En el miocardio isquémico estos efectos se traducen en supervivencia de las células amenazadas con eliminación de metabolitos tóxicos, aumento de la contractilidad miocárdica y del gasto cardíaco. El deterioro de la función de los pequeños vasos coronarios que se asocia a bajos niveles de IGF-I puede explicar el Síndrome X<sup>292</sup>. También el IGF-I puede contrarrestar la toxicidad de las LDL-oxidadas que inducen apoptosis de CMVL protegiendo contra la inestabilidad de la placa<sup>293</sup>.

Las evidencias actuales sugieren que el envejecimiento celular y el deterioro de la proliferación vascular endotelial, adhesión e incorporación celular, juegan un papel clave en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y en este

## 6 Discusión

---

contexto algunos autores, basándose en estudios que comprueban que el IGF-I suprime la apoptosis y mejora la función cardíaca en varios modelos de miocardiopatía experimental, consideran que comparado con otros factores de crecimiento el efecto de “supervivencia” del IGF-I en el miocardio es único<sup>294</sup>.

Otros autores mantienen la hipótesis de que durante el desarrollo de la HVI o la lesión vascular, los niveles de IGF-I disminuyen debido al consumo del mismo<sup>245</sup>. Nuestro estudio es transversal y por tanto no podemos valorar si durante el desarrollo de la HVI se produjeron cambios en los niveles de IGF-I. Sin embargo la relevancia de los niveles circulantes de IGF-I como factor de crecimiento de los miocitos es cuestionable, ya que este péptido actúa predominantemente de forma autocrina y paracrina por lo que pensamos, como otros autores, que los niveles plasmáticos de IGF-I no necesariamente reflejan la producción local de IGF-I.

Los autores que encuentran asociación entre niveles elevados de IGF-I e HVI<sup>157,237,249,288</sup> justifican resultados contrarios como el nuestro en base a la edad de los pacientes, ya que con el aumento de la edad disminuyen los valores de IGF-I<sup>206</sup> y en base al tratamiento antihipertensivo que puede afectar a los niveles de IGF-I al regresar la hipertrofia<sup>240,289</sup>. En nuestro estudio observamos una correlación inversa entre los niveles de IGF-I y la HVI en todos los subgrupos que comparamos, hipertensos recientes más jóvenes y sin tratar e hipertensos de larga evolución con mayor edad y que recibían un tratamiento antihipertensivo, diabéticos o no. La edad media de nuestros pacientes fue de 55 años, muy por debajo de la edad en la que empiezan a declinar los valores de IGF-I según la mayoría de los autores. Nosotros encontramos diferencias significativas en los niveles de IGF-I entre los pacientes con y sin HVI pero no entre los distintos subgrupos lo que indica que el tratamiento no ejerció influencia en este parámetro.

Nuestros datos nos hacen estar más en la línea de los últimos trabajos publicados que demuestran la asociación entre bajos niveles de IGF-I y mayor riesgo cardiovascular. En los pacientes hipertensos la vasorelajación mediada por

## 6 Discusión

---

IGF-I está reducida desde el comienzo de la hipertensión y se ha descrito en familiares normotensos de sujetos hipertensos, lo que hace pensar, que es un problema genético que puede estar asociado a un polimorfismo del gen de IGF-I como la ausencia del alelo 192bp que se asocia a bajos niveles circulantes de IGF-I<sup>202,258</sup>. Los efectos nocivos de bajos niveles crónicos de IGF-I circulante solo se observan en hipertensos, quizás porque los pacientes hipertensos tienen aumentada la demanda de IGF-I para proteger la pared del vaso al tener una carga hemodinámica aumentada y estos bajos niveles circulantes de IGF-I se asocian a otros factores de riesgo como la HVI en sujetos con un fenotipo especial que aglutina HTA, resistencia a la insulina, dislipemia y obesidad de predominio central. En nuestros pacientes no realizamos estudio genético y por tanto no sabemos si predominaba este polimorfismo del gen de IGF-I, pero si se aglutinaron todas las condiciones clínicas anteriormente citadas que se caracterizan por la disfunción endotelial, el estado proinflamatorio y protrombotico, hechos fisiopatologicos que participan en el mantenimiento y progresión de la HTA y de sus complicaciones vasculares y que son el nexo de unión de la HTA y la aterosclerosis. La detección del polimorfismo del gen de IGF-I que identifica a individuos hipertensos que crónicamente están expuestos a bajos niveles de IGF-I solucionaría el problema de los estudios transversales como el nuestro, que no pueden distinguir si se producen cambios en los niveles de IGF-I y si estos cambios son causa o consecuencia de la enfermedad.

En resumen nuestros datos son similares a las actuales evidencias que relacionan la resistencia a la insulina y los bajos niveles de IGF-I con el riesgo cardiovascular.

### 7. CONCLUSIONES

1.- La Ecocardiografía con medidas estandarizadas de determinación de la masa de VI, debería de incluirse en el protocolo de estudio de los pacientes con HTA para valorar la existencia de HVI, ya que la prevalencia de la misma es elevada y su existencia aporta información pronóstica.

2.- Los pacientes hipertensos con HVI en el estudio ecocardiográfico con respecto a los pacientes hipertensos sin HVI, se caracterizaban por ser mayoritariamente varones, obesos, con predominio de obesidad central, con mayor carga hemodinámica determinada mediante los niveles de presiones sistólica y diastólica casual y ambulatoria, con mayores niveles de Glucemia basal, Insulina basal, Actividad de Renina Plasmática y de Contratraste Na-Li y niveles inferiores de IGF-I circulante.

3.- En el subgrupo de pacientes con HVI, los hipertensos de larga evolución, independientemente de que exista asociada una diabetes, presentan mayor edad, IMC, Presiones Sistólicas casual y ambulatoria más elevadas y peor perfil metabólico. Los pacientes hipertensos recientes con HVI, que no estaban tratados, presentan mayores niveles de PAD y parámetros ecocardiográficos de deterioro de la función sistólica y diastólica.

4.- Los hipertensos con resistencia a la insulina presentan un perfil lipídico más aterogénico y mayores niveles de PAS.

5.- La PAS casual, el índice de insulinoresistencia HOMA y los niveles plasmáticos de IGF-I libre permiten identificar a los pacientes con mayor probabilidad de presentar HVI.

## 7 Conclusiones

---

6.- El aumento de la masa de VI se correlaciona directamente con el género masculino y con el aumento del IMC e indirectamente con los niveles circulantes de IGF-I.

7.- En pacientes hipertensos esenciales, independientemente del tiempo de evolución de la HTA y de la existencia de diabetes, bajos niveles de IGF-I circulante se asocian a otros factores de riesgo como la existencia de HVI y caracteriza a sujetos con un fenotipo especial que aglutina resistencia a la insulina, dislipemia y obesidad de predominio central, factores todos ellos que predisponen a enfermedad cardíaca isquémica.

8.- Sugerimos la necesidad de realizar estudios prospectivos más amplios para valorar la importancia de los polimorfismos genéticos del gen de IGF-I y definir el valor real de los bajos niveles circulantes de IGF-I circulante como factor de riesgo cardiovascular.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- 1 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
- 2 Joint National Committee The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (The JNC 7 Report ). *JAMA* 2003;289:2560-2572.
- 3 Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB et al. Residual lifetime risk of developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-1010.
- 4 Banegas Banegas JR y Rodríguez Artalejo F. El problema de la hipertensión en España. *Rev Clin Esp* 2002;202:12-15.
- 5 Coca Payeras A. Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 2001. *Hipertensión* 2002;19:390-399.
- 6 Banegas JR, Rodríguez Artalejo R, Graciano A, Villar F, Guallar P, Cruz JJ. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Prevalencia, conocimiento y control. *Hipertensión* 1999;16:315-322.
- 7 Roca-Cusachs A, Gil V, Merino J, et al. La observancia terapéutica en el paciente hipertenso. Madrid: Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, 1996.
- 8 Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure: DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-1124.
- 9 Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13:3-10.
- 10 Kannel WB. Prevalence and implication of uncontrolled systolic hypertension. *Drugs Aging* 2003;20:277-286.

- 11** Kannel WB. Cardioprotection and antihypertensive therapy: the key importance of addressing the associated coronary risk factors (the Framingham experience). *Am J Cardiol* 1996;77 (Suppl 6):6B-11B.
- 12** Bakris GL, Mensah GA. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol Clin* 2002;20:195-206.
- 13** Kaplan N, editor. *Hipertension clínica*, 4ª ed. Madrid. Waverly Hispánica S.A./S.L. 2003.
- 14** Navar LG. The kidney in blood pressure regulation and development of Hypertension. *Med Clin North Am* 1997;81:1165-1197.
- 15** Page IH. Pathogenesis of arterial hypertension. *JAMA* 1949;149:451-458.
- 16** Schork NJ. Genetically complex cardiovascular traits. Origins, problems and potentials solutions. *Hypertension* 1997;29 (Part 2):145-149.
- 17** Thiel B, Weder AB. Genes for essential hypertension: hype, help, or hope ?. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2000;2:187-193.
- 18** Harrap SB. Hypertension: genes versus environment. *Lancet* 1994;344:169-171.
- 19** Omvik P. Hemodynamic Patterns of Untreated Hypertensive Disease. En: Laragh JH, and Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 1 ed. New York: Raven Press, Ltd; 1990:305-327.
- 20** Bakris GL, Mensah GA. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol Clin* 2002;20:195-206.
- 21** Safar ME, Frohlich ED. The arterial system in hypertension. A prospective view. *Hypertension* 1995;26:10-14.
- 22** Devereux RB, Roman MJ: Hypertensive cardiac hypertrophy: pathophysiologic and clinical characteristics. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 2 ed. New York: Raven Press; 1995:409-432.
- 23** Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-458.

- 24** Levy D, Garrison RT, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;332:1561–1566.
- 25** Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345–352.
- 26** Devereux RB, Alderman MH. The role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to the development of clinical morbid events. *Circulation* 1993;88:1444-1455.
- 27** Gunther S, Grossman W. Determinants of ventricular function in pressure-overload hypertrophy in man. *Circulation* 1979;59:679–688.
- 28** Weber KT. Enhanced cardiovascular risk in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Risk Factors* 1995;5:87–92.
- 29** Kannel W, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969;71:89-105.
- 30** Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, et al Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1222-1230.
- 31** Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor. The Framingham heart study. *Ann Intern Med* 1988;108:7-13.
- 32** Roman MJ, Pickering TG, Pini R, Schwartz JE, Devereux RB. Prevalence and determinants of cardiac and vascular hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 1995;26:369–373.
- 33** Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension . *J Am Coll Cardiol* 1986;7:639-650.

- 34** Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 1987;75: Suppl I :I-26–I-33.
- 35** Savage DD, Drayer JI, Henry WL, Mathews EC Jr, Ware JH, Gardin JM, et al. Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation* 1979;59:623-632.
- 36** Devereux RB, Casale PN, Hammond IW, et al. Echocardiographic detection of pressure-overload left ventricular hypertrophy: effect of criteria and patient population. *J Clin Hypertens* 1987;3:66-78.
- 37** Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL et al. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cinemagnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Res* 1999;1:7-21.
- 38** Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-1558.
- 39** Swynghedauw B: Molecular mechanisms of cardiac remodeling. *Physiol Rev* 1999;79:215-262.
- 40** Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: A review. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1140-1149.
- 41** Díez J, Panizo A, Hernández M, Vega F, Sola I, Fortuño MA, et al. Cardiomyocyte apoptosis and cardiac angiotensin-converting enzyme in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997;30:1029-1034.
- 42** Bing OHL. Hypothesis: apoptosis may be a mechanism for the transition to heart failure with chronic pressure overload. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:943-948.
- 43** Weber KT: Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:264–272.

- 44** Weber KT, Brilla CG. Pathologic hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849–1865.
- 45** Bolyut MO, O'Neill L, Meredith L, Bing OH, Brooks WW, Conrad CH, et al. Alterations in cardiac gene expression during the transition from stable hypertrophy to heart failure. Marked upregulation of genes encoding extracellular matrix components. *Circ Res* 1994;75:23–32.
- 46** Spinale FG, Coker ML, Thomas CV, Walker JD, Mukherjee R, Hebbar L. Time-dependent changes in matrix metalloproteinase activity and expression during the progression of congestive heart failure: relation to ventricular and myocyte function. *Circ Res* 1998;82:482–495.
- 47** Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, Korsgaard N, Mulvany MJ. Small artery structure in hypertension. Dual process of remodeling and growth. *Hypertension* 1993;21:391-397.
- 48** Schmid-Schönbein WG, Chen S. The microcirculation in hypertension. En: Zanchetti A, Tarazi R, editores. *Handbook of hypertension: Pathophysiology of hypertension*. Amsterdam: Elsevier, 1986:565-589.
- 49** Treasure CB, Klein JL, Vita JA, Manoukian SV, Renwick GH, Selwyn AP et al. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 1993;87:86-93.
- 50** Hinglais N, Heudes D, Nicoletti A, Mandet C, Laurent M, Bariety J et al. Colocalization of myocardial fibrosis and inflammatory cells in rats. *Lab Invest* 1994;70:286-294.
- 51** Swynghedauw B, Baillard C. Biology of hypertensive cardiopathy. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:247-253.

- 52** Sugden PH. Signaling in myocardial hypertrophy. *Circ Res* 1999;84:633–646.
- 53** Weber KT, Sun Y, Guarda E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. *Hypertension* 1994;23:869-877.
- 54** Homcy CJ. Signaling hypertrophy: how many switches, how many wires? *Circulation* 1998;97:1890–1892.
- 55** Weber KT: Targeting pathologic remodeling. Concepts of cardioprotection and reparation. *Circulation* 2000;102:1342–1345.
- 56** Frohlich ED, Tarazi RC. Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy? *Am J Cardiol* 1979;44:959–963.
- 57** Chantin A, Barksdale EE. Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. II Relationship of left ventricular hypertrophy, the width of cardiac muscle fiber and hypertension in the rat. *Arch Intern Med* 1933;52:739.
- 58** Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Influence of contemporary versus 30-year blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: The Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1287-1294.
- 59** Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: Importance of blood pressure response to regular recurring stress. *Circulation* 1983;68:470-476.
- 60** Phillips RA, Goldman ME, Ardeljan M, Arora R, Eison HB, Buyan Y, et al. Determinants of abnormal left ventricular filling in early hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:979-985.
- 61** Guerrier M, Schillaci G, Verdecchia P, Gatteschi C, Guglielmo B, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:528-536.
- 62** Ganau A, Devereux RB, Pickering TG, Roman MJ, Schnall PL, Santucci S, et al. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990;81:25-36.
- 63** Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Circulation* 1990;81:528–536.

- 64** Schmieder RE, Rockstroh JK, Aepfelbacher F, Schulze B, Messerli FH. Gender-specific cardiovascular adaptation due to circadian blood pressure variation in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8:1160–1166.
- 65** Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Porcellati C. Sex, cardiac hypertrophy and diurnal blood pressure variation in essential hypertension. *J Hypertens* 1992;10:683–692.
- 66** Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Pressure Monitor* 1996;1:3-11.
- 67** Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793–801.
- 68** Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure responses to regularly recurrent stress. *Circulation* 1983;68:470-476.
- 69** Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Study. *Circulation* 1997;96:308–315.
- 70** Safar ME. Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutic implications. *J Hypertens* 1989;7:769–776.
- 71** Nichols WW, O'Rourke M, McDonald's. *Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*, 4 ed. London: Edwin Arnold; 1998:54–113,222,284,292,347–401
- 72** Blacher J, Gasowski J, Staessen JA, Girerd X, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure, not mean pressure, determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085–1089.

- 73** Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with high cardiovascular mortality. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673–680.
- 74** Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998;32:983–988
- 75** Franklin SS, Sutton-Tyrrell K, Belle S, Weber M, Kuller LH. The importance of pulsatile components of hypertension in predicting carotid stenosis in older adults. *J Hypertens* 1997;15:1143–1150.
- 76** Suurkula M, Agewall S, Fagerberg B, Wendelhag I, Widgren B, Wikstrand J, for the Risk Intervention Study (RIS) Group. Ultrasound evaluation of atherosclerotic manifestations in the carotid artery in high-risk hypertensive patients. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1297–1304.
- 77** Pannier B, Brunel P, El Aroussy W, Lacolley P, Safar ME. Pulse pressure and echocardiographic findings in essential hypertension. *J Hypertens* 1989;7:127–132.
- 78** de Simone G, Devereux R, Koren M, et al. Assessment of left ventricular function by the midwall fraction shortening/end systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1444-1451.
- 79** de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996;93:259-265.
- 80** Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Separate and joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry: The Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:130-134.

- 81** Schmieder RE, Schobel HP, Messerli FH. Central blood volume: a determinant of early cardiac adaptation in arterial hypertension?. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1692-1698.
- 82** De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Chien S, Alderman MH, et al. Gender differences in left ventricular anatomy, blood viscosity and volume regulatory hormones in normal adults. *Am J Cardiol* 1991;68:1704-1708.
- 83** Devereux RB, Drayer JIM, Chien S, Pickering TG, Letcher RL, DeYoung JL, et al. Whole blood viscosity as a determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1986;54:592-595.
- 84** Burt VL, Whelton P, Rocella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995;25:305–313.
- 85** Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD, for the MRFIT Research Group. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial: racial and treatment effects. *JAMA* 1992;268:3085–3091.
- 86** Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancat FL, Stamler J. End-stage renal disease in African American and white men. *JAMA* 1997;277:1293–1298.
- 87** Koren MJ, Mensah GA, Blake J, Laragh JH, Devereux RB. Comparison of left ventricular mass and geometry in black and white patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:815–823.
- 88** Mayet J, Chapman N, Li CK-C, Shahi M, Poulter NR, Sever PS, et al. Ethnic differences in the hypertensive heart and 24-hour blood pressure profile. *Hypertension* 1998;31:1190–1194.

- 89** Olutade BO, Gbadebo TD, Porter VD, Wilkening B, Hall WD. Racial differences in ambulatory blood pressure and echocardiographic left ventricular geometry. *Am J Med Sci* 1998;315:101–109.
- 90** El-Gharbawy AH, Kotchen JM, Grim CE, Kaldunski M, Hoffmann RG, Pausova Z, et al. Predictors of Target Organ Damage in Hypertensive Blacks and Whites. *Hypertension* 2001;38:761-766.
- 91** Mayet J, Shahi M, Foale RA, Poulter NR, Sever PS, McG Thom A. Racial differences in cardiac structure and function in essential hypertension. *BMJ* 1994;308:1011-1014.
- 92** Hinderliter AL, Light KC, Park WWI. Gender differences in left ventricular structure and function in young adults with normal or marginally elevated blood pressure. *Am J Hypertens* 1992;5:33-36.
- 93** Cabral AM, Vasquez EC, Moyses MR, Antonio A. Sex hormone modulation of ventricular hypertrophy in sino-aortic denervated rats. *Hypertension* 1988;11 (Suppl 1):93-97.
- 94** Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1993;72:310-313.
- 95** Marcus R, Krause L, Weder AB, Dominguez-Mejia A, Schork NJ, Julius S. Sex-specific determinants of increased left ventricular mass in the Tecumseh blood pressure study. *Circulation* 1994;90:928-936.
- 96** Kupari M, Koskinene P, Virolainen J. Correlates of left ventricular mass in a population sample age 36 to 37 years. *Circulation* 1994;89:1041-1050.

- 97** Gerdts E, Zabalgoitia M, Björnstad H, Svendsen TL, Devereux RB. Gender differences in systolic left ventricular function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy (The LIFE Study). *Am J Cardiol* 2001;87:980-983.
- 98** Harshfield GA, Grim CE, Hwang C, Savage DD, Anderson SJ. Genetic and environmental influences on echocardiographically determined left ventricular mass in black twins. *Am J Hypertens* 1990;3:538–543.
- 99** Arnett D, Devereux RB, Hong Y, Rao DC, Oberman A, Kitzman DW, et al. Strong heritability of left ventricular mass in hypertensive African Americans and relative wall thickness in hypertensive whites: the HyperGEN Echocardiography Study. *Circulation* 1998;98 (suppl I):I-658.Abstract.
- 100** Franklin SS, Gustin W III, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308–315.
- 101** Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy in a general aged population. *Am J Cardiol* 1994;74:385-390.
- 102** de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994;23:600-606.
- 103** 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.
- 104** Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, Laragh JH. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:996–1004.
- 105** de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251–1260.

- 106** de Simone G, Devereux RB, Kimball TR, Mureddu GF, Roman MJ, Contaldo F, et al. Interaction between body size and cardiac workload: influence on left ventricular mass during body growth and adulthood. *Hypertension* 1998;31:1077–1082.
- 107** Garavaglia GE, Messerli FH, Nuñez BD, Schmieder RE, Grossman E. Myocardial contractility and left ventricular function in obese patient with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988;62:594-597.
- 108** Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular diseases: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977.
- 109** Barrett-Connor E. Obesity, atherosclerosis and coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1985;103:1010-1019.
- 110** Schmieder RE, Messerli FH. Does obesity influence early target organ damage in hypertensive patients?. *Circulation* 1993;87:1482-1488.
- 111** Schmeider RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nuñez BE. Dietary salt intake: A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 1988;78:951-956.
- 112** Laks MM, Morady F, Swan JHC. Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog. *Chest* 1973;64:75.
- 113** Simpson P. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells in an alpha-1 adrenergic response. *J Clin Invest* 1983;72:732-738.
- 114** Corea L, Bentivoglio M, Verdecchia P. Echocardiographic left ventricular hypertrophy as related to arterial pressure and plasma norepinephrine concentration in arterial hypertension: reversal by atenolol treatment. *Hypertension* 1983;5:837-843.

- 115** Aronson PS. Red cell sodium- lithium countertransport and essential hipertension. *N Eng J Med* 1983;307:317.
- 116** Canessa M, Morgan K, Semplicini A. Genetic differences in lithium-sodium exchange and regulation of the sodium-hydrogen exchanger in essential hipertensión. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12 (suppl 3):S92-S98.
- 117** Turner ST, Boerwinkle E, Jonson M, Richelson E, Sing CF. Sodium-lithium countertransport in ambulatory hypertensive and normotensive patients. *Hypertension* 1987;9:24-34.
- 118** Nosadini R, Semplicini A, Fioretto P, Lusiani L, Trevisan R, Donadon V, et al. Sodium-lithium countertransport and cardiovascular abnormalities in essential hypertension. *Hypertension* 1991;18:191–198.
- 119** Andronico G, Ferrara L, Mangano M, Mule G, Cerasola G. Insulin, Sodium-Lithium Countertransport, and Microalbuminuria in Hypertensive Patients. *Hypertension* 1998;31:110-113.
- 120** Andronico G, Mangano M-T, Nardi E, Mulé G, Piazza G, Cerasola G. Insulin-like growth factor 1 and sodium-lithium countertransport in essential hypertension and in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1993;11:1097-1101.
- 121** Baron AD, Steinberg HO. Vascular actions of insulin in health and disease. In: Sowers JR, ed. *Endocrinology of the Vasculature*. Totowa, NJ: Humana Press;1996:95-107.
- 122** Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathetic adrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-381.
- 123** Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453–458.
- 124** Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Gradiadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-357.
- 125** Stolar MW. Atherosclerosis in diabetics: the role of hyperinsulinemia. *Metabolism* 1988;37:1-9.

- 126** Hall JE, Coleman TG, Mizelle HL, Smith MJ. Chronic hyperinsulinemia and blood pressure regulation. *Am J Physiol* 1990;258:F722-F731.
- 127** Flack JM, Sowers JR. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med* 1991;Suppl 1A:11S-20S.
- 128** Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow: a possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993;21:129-135.
- 129** Ling BN, Seal EE, Eaton DC. Regulation of mesangial cell ion channels by angiotensin II. *J Clin Invest* 1993;92:2141-2151.
- 130** Zemel MB, Peuler JD, Sowers JR. Hypertension in insulin-resistant Zucker obese rats is independent of sympathetic neural support. *Am J Physiol* 1992;262:E368-E371.
- 131** Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy: an update. *Hypertension* 1995;26:869-879.
- 132** Kahn AM, Song T. Effects of insulin on vascular smooth muscle contraction. In: Sowers JR, ed. *Endocrinology of the Vasculature*. Totowa, NJ: Humana Press; 1996:215-223.
- 133** Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two populations studies in Finland. *Diabetes Care* 1979;2:131-141.
- 134** Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979;2:154-160.
- 135** Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-957.

- 136** Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991;34:356-361.
- 137** Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes: the ARIC study. *Circulation* 1995;91:1432-1443.
- 138** Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1998;47:793–800.
- 139** Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, Muscelli E, Baldari G, Pecori N, et al. Insulin resistance in microalbuminuric hypertension: sites and mechanisms. *Hypertension* 1995;26:789–795.
- 140** Grandi AM, Santillo R, Zanzi P, Broggi R, Imperiale D, Columbo S, et al. Microalbuminuria in never-treated hypertensives: lack of relationship to hyperinsulinemia and genetic predisposition to hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:353–358.
- 141** Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Risk variables of insulin resistance syndrome in African American and Caucasian young adults with microalbuminuria: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 2000;13:1274–1279.
- 142** Sasson Z, Rasooly Y, Bhesania T, Rasooly I. Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation* 1993;88:1431–1436.
- 143** Avignon A, du Cailar G, Ribstein J, et al. Determinants of the left ventricular mass in obese patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90:1043–1046.
- 144** Paolisso G, Galderisi M, Tagliamonte MR, de Divitis M, Galzerano D, Petrocelli A, et al. Myocardial wall thickness and left ventricular geometry in hypertensives: relationship with insulin. *Am J Hypertens* 1997;10:1250–1256.

- 145** Vetta F, Cicconetti P, Ronzoni S, Rizzo V, Palleschi L, Canarile G, et al. Hyperinsulinemia, regional adipose tissue distribution and left ventricular mass in normotensive, elderly, obese subjects. *Eur Heart J* 1998;19:326–331.
- 146** Rabkin SW, Dawson KG, Bhaumick B, et al. Serum insulin, IGF-I, IGF-II and growth hormone, and left ventricular mass in noninsulindependent mellitus. *Can J Cardiol* 1996;12:264–270.
- 147** Jelenc M, Zemva A, Marn-Pernat A, et al. Are insulin metabolism and night-time blood pressure related to left ventricular hypertrophy? *Int J Cardiol* 1998;28:261–265.
- 148** Ohya Y, Abe I, Fujii K, Ohmori S, Onaka U, Kobayashi K, et al. Hyperinsulinemia and left ventricular geometry in a work-site population in Japan. *Hypertension* 1996;27:729–734.
- 149** Costa CH, Batista MC, Moises VA, Kohlmann NB, Ribeiro AB, Zanella MT. Serum insulin levels, 24-hour blood pressure profile and left ventricular mass in nonobese hypertensive patients. *Hypertension* 1995;26:1085–1088
- 150** Sharp SD, Williams RR. Fasting insulin and left ventricular mass in hypertensives and normotensive controls. *Cardiology* 1992;81:207–212.
- 151** Kamide K, Nagano M, Nakano N, Yo Y, Kobayashi R, Rakugi H, et al. Insulin resistance and cardiovascular complications in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996;9:1165–1171.
- 152** Tomiyama H, Doba N, Kushiro T, Yamashita M, Kanmatsuse K, Kajiwara N, et al. The relationship of hyperinsulinemic state to left ventricular hypertrophy, microalbuminuria and physical fitness in borderline and mild hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:587–591.
- 153** Lind L, Haffner A, Pollare T, et al. Fasting insulin, calcium metabolism and the electrocardiogram in hypertensive subjects. *J Intern Med* 1992;232:335–339.
- 154** Lind L, Andersson PE, Andren B, Hanni A, Lithell HO. Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome. *J Hypertens* 1995;13:433–438.

- 155** Phillips RA, Krakoff LR, Dunaif A, Finegood DT, Gorlin R, Seiichi Shimabukuro S. Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and blood pressure in nonobese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4284–4288.
- 156** Chen CH, Ting CT, Lin SJ, Hsu TL, Ho SJ, Chou P, et al. Which arterial and cardiac parameters best predict left ventricular mass? *Circulation* 1998;98:422–428.
- 157** Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, et al. Circulating insulin and insulin growth factor-I are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation* 1999;100:1802–1807.
- 158** Grandi AM, Zanzi P, Fachinetti A, Gaudio G, Ceriani L, Bertolini A, et al. Insulin and diastolic dysfunction in lean and obese hypertensives: Genetic Influence. *Hypertension* 1999;34:1208-1214.
- 159** Quiñones Galvan A, Galetta F, Natali A, Muscelli E, Sironi AM, Cini G, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia no independent relation to left ventricular mass in humans. *Circulation* 2000;102:2233-2238.
- 160** Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states. *Diabetes Care* 1988;11:500–505.
- 161** Natajaran R, Gonzales N, Xn L, et al. Vascular smooth muscle cells exhibit increased growth in response to elevated glucose. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187:552–560.
- 162** Dzau VJ. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease: A Unifying Hypothesis. *Hypertension* 2001;37:1047-1052.
- 163** Devereux RB, Pickering TG, Cody RJ, Laragh JH. Relation of renin-angiotensin system activity to left ventricular hypertrophy and function in experimental and human hypertension. *J Clin Hypertens* 1987;3:87-103.
- 164** Dzau VJ, Re R: Tissue angiotensin systems in cardiovascular medicine: a paradigm shift? *Circulation* 1994;89:493–498.

- 165** Barlucchi L, Leri A, Dostal DE, Fiordaliso F, Tada H, Hintze TH, et al. Canine ventricular myocytes possess a renin-angiotensin system that is upregulated with heart failure. *Circ Res* 2001;88:298–304.
- 166** Malhotra R, Sadoshima J, Brosius FC 3<sup>rd</sup>, Izumo S. Mechanical stretch and angiotensin II differentially upregulate the renin-angiotensin system in cardiac myocytes in vitro. *Circ Res* 1999;85:137–146.
- 167** Mazzolai L, Nussberger J, Aubert JF, Brunner DB, Gabbiani G, Brunner HR, et al.: Blood pressure-independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system. *Hypertension* 1998;31:1324–1330.
- 168** Dostal DE, Baker KM: The Cardiac renin-angiotensin system: conceptual, or regulator of cardiac function? *Circ Res* 1999;85:643–650.
- 169** Brink M, Chrast J, Price SR, Mitch WE, Delafontaine P. Angiotensin II stimulates gene expression of cardiac insulin-like growth factor I and its receptor through effects on blood pressure and food intake. *Hypertension* 1999;34:1053–1059.
- 170** Schmieder RE, Langenfeld MRW, Friedrich A, Schobel HP, Gatzka CD, Weihprecht H. Angiotensin II related to sodium excretion modulates left ventricular structure in human essential hypertension. *Circulation* 1996;94:1304–1309.
- 171** Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95–110.
- 172** Du Cailar G, Pasquié JL, Ribstein J, Mimran A. Left ventricular adaptation to hypertension and plasma renin activity. *J Hum Hypertens* 2000;14:181–188.
- 173** Duprez D, Bauwens FR, de Buyzre ML, de Backer TL, Kaufman JM, Van Hoecke JV et al. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993;71:17–20.
- 174** Wachtell K, Smith G, Gerds E, Dahlöf B, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Am J Cardiol* 2000;85:466–472.

- 175** Wachtell K, Rokkedal J, Bella JN, Aalto T, Dahlöf B, Smith G, et al. Effect of electrocardiographic left ventricular hypertrophy on left ventricular systolic function in systemic hypertension (the LIFE study). *Am J Cardiol* 2001; 87:54–60.
- 176** Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, Gerds E, Papademetriou V, Nieminen MS, et al. Change in systolic left ventricular performance after 3 years of antihypertensive treatment. The Losartan Intervention for Endpoint (LIFE) Study. *Circulation* 2002;106:227-232.
- 177** Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-1562.
- 178** de Simone G, Greco R, Mureddu GF, Romano C, Guida R, Celentano A, et al. Relation of left ventricular diastolic properties to systolic function in arterial hypertension. *Circulation* 2000;101:152-157.
- 179** Inouye I, Massie B, Loge D, Topic N, Silverstein D, Simpson P, et al. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984;53:120–126.
- 180** Downes TR, Nomeir AM, Smith KM, Stewart KP, Little WC. Mechanism of altered pattern of left ventricular filling with aging in subjects without cardiac disease. *Am J Cardiol* 1989;64:523–527.
- 181** Sagie A, Benjamin EJ, Galderisi M, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular structure and diastolic filling in elderly subjects with borderline isolated systolic hypertension (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1993;72:662–665.
- 182** Ghali JK, Liao Y, Cooper RS. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1635-1640.

- 183** Ghali JK, Liao Y, Simmons B, et al. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1992;117:831-836.
- 184** Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Franklin SS, Porcellati C. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation* 2001;103:2579-2584.
- 185** Manolis AJ, Beldekos D, Hatzissavas J, Foussas S, Cokkinos D, Bresnahan M, et al. Hemodynamic and humoral correlates in essential hypertension: relationship between patterns of LVH and myocardial ischemia. *Hypertension* 1997;30:730-734.
- 186** Zagalgotia M, Berning J, Koren MJ, Støylen A, Nieminen MS, Dahlöf B, et al. Impact of coronary artery disease on left ventricular systolic function and geometry in hypertensive patient with left ventricular hypertrophy (The LIFE study) *Am J Cardiol* 2001;88:646-650.
- 187** Mclenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987;317:787-792.
- 188** Pringle SD, Dunn FG, Macfarlane PW, Mckillop JH, Lorimer AR, Cobbe AS. Significance of ventricular arrhythmias in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1992;69:913-917.
- 189** Rials SJ, Wu Y, Ford N, Pauletto JF, Abramson SV, Rubin AM, et al. Effect of left ventricular hypertrophy and its regression on ventricular electrophysiology and vulnerability to inducible arrhythmia in the feline heart. *Circulation* 1995;91:426-430.
- 190** Kowey PR, Friehling TD, Sweter J, Wu Y, Sokil A, Paul J, et al. Electrophysiological effects of left ventricular hypertrophy: effects on calcium and potassium channel blockade. *Circulation* 1991;83:2067-2073.
- 191** Aronson RS. Afterpotentials and triggered activity in hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension. *Cir Res* 1981;48:720-727.

- 192** Vester EG, Kuhis J, Ochiulet-Vester M, Vogt M, Struer E. Electrophysiological and therapeutic implication of cardiac arrhythmias in hypertension. *European Heart J* 1992;13 (Suppl D):70-81.
- 193** Coste P, Clementy J, Besse P, Bricaud H. Left ventricular hypertrophy and ventricular dysrhythmic risk in hypertensive patients: evaluation by programmed electrical stimulation. *J Hypertens* 1988;6:S116-118.
- 194** McLenachan JM; Dargie HJ. Determinants of ventricular arrhythmias in cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17 (Suppl.2):S46-S49.
- 195** Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Nutrition* 1997;13:64-66.
- 196** Salmon W, Daughaday W.A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfation incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957;49:825-836.
- 197** Froesch ER, Muller WA, Burgi H, Waldvogel M, Labhart A. Nonsuppressible insulin-like activity of human serum. II. Biological properties of plasma extracts with nonsuppressible insulin-like activity. *Biochim Biophys Acta* 1966;121:360-374.
- 198** Dulak NC, Temin HM. A partially purified polypeptide fraction from rat liver cell conditioned medium with multiplication-simulating activity from embryo fibroblasts. *J Cell Physiol* 1973;81:153-160.
- 199** Daughaday WH, Hall K, Raben MS, Salmon Jr WD, van den Brande JL, van Wyk JJ. Somatomedin: proposed designation for sulphation factor. *Nature* 1972;235:107.
- 200** Daughaday W, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II peptide messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989;10:68-91.
- 201** Le Roith D: Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997;336:633-640.
- 202** Vaessen N, Heutink P, Janssen JA, Wittman JC, Testers L, Hofman A, et al .A polymorphism in the gene for IGF-I: functional properties and risk for type 2 diabetes and myocardial infarction. *Diabetes* 2001;50:637-642.

- 203** Vaessen N, Janssen JA, Heutink P, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, et al. Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birthweight. *Lancet* 2002;359:1036–1037.
- 204** Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis: a review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 2000;86:125–130.
- 205** Sara VR, Hall K: Insulin-like growth factors and their binding proteins. *Physiol Rev* 1990;70:591-614.
- 206** Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. Epidemiology of insulin-like growth factor-I in elderly men and women. The Rancho Bernardo Study. *Am. J. Epidemiol* 1997;145:970–976.
- 207** Nystrom FH, Ohman PK, Ekman BA et al. Population-based reference values for IGF-I and IGF-binding protein-1: relations with metabolic and anthropometric variables. *Eur J Endocrinol* 1997;136:165–172.
- 208** Signorello LB, Kuper H, Lagiou P et al. Lifestyle factors and insulin-like growth factor1 levels among elderly men. *Eur J Cancer Prev* 2000;93:173–178.
- 209** Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:113-170.
- 210** Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Bohm BO. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol* 1998;159:297–306.
- 211** Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenborg J, Jørgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002;106:939–944.
- 212** Frystyk J, Skjaerbaek C, Vestbo E, Fisker S, Orskov H. Circulating levels of free insulin-like growth factors in obese subjects: the impact of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:314–322.
- 213** Janssen JA, Jacobs ML, Derkx FH, Weber RF, van der Lely AJ, Lamberts SW: Free and total insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), and IGFBP-3 and their relationships to the presence of diabetic retinopathy and glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2809–2815.

- 214** Tan K, Baxter RC. Serum insulin-like growth factor I levels in adult diabetic patients: the effect of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:651– 655.
- 215** Goke B, Fehmann HC. Insulin and insulin-like growth factor-I: their role as risk factors in the development of diabetic cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;30 (Suppl.):93–106.
- 216** Clemmons DR. Role of peptide growth factors in development of macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 1991;14:153–156.
- 217** Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, Cruickshank JK, Dunger DB, Wareham NJ. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet* 2002;359:1740–1745.
- 218** Chakravarthy MV, Abraha TW, Schwartz RJ, Fiorotto ML, Booth FW. Insulin-like growth factor-I extends in vitro replicative life span of skeletal muscle satellite cells by enhancing G1/S cell cycle progression via the activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway. *J Biol Chem* 2000;275: 35942–35952.
- 219** Valentinis B, Baserga R. IGF-I receptor signalling in transformation and differentiation. *Mol Pathol* 2001;54:133–137.
- 220** Adams GR. Exercise effects on muscle insulin signaling and action invited review: autocrine/paracrine IGF-I and skeletal muscle adaptation. *J Appl Physiol* 2002; 93:1159–1167.
- 221** Sowers JR. Insulin and insulin-like growth factor I in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertension* 1997;29:691-699.
- 222** Pauliks LB, Cole KE, Mergner WJ. Increased insulin-like growth factor-I protein in human left ventricular hypertrophy. *Experimental and Molecular Pathology* 1999;66:53-58.
- 223** Donohue TJ, Dworkin LD, Lango MN, Fliegner K, Lango RP, Benstein JA, et al. Induction of myocardial insulin-like growth factor-I gene expression in left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;89:799-809.
- 224** Goldberg AL. Work induced growth of skeletal muscle in normal and hypophysectomized rats. *Am J Physiol* 1967;213:1193–1198.

- 225** Neri Serneri GG, Boddi M, Modesti PA, Cecioni I, Coppo M, Padeletti L, et al. Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor formation are associated with physiological hypertrophy in athletes. *Circ Res* 2001;89:977-982.
- 226** Kinugawa S, Tsutsui H, Ide T, Nakamura R, Arimura K, Egashira K, et al. Positive inotropic effect of insulin-like growth factor-1 on normal and failing cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 1999;43:157-164.
- 227** Parrizas M, Le Roith D: Insulin-like growth factor-1 inhibition of apoptosis is associated with increased expression of the bcl-xL gene product. *Endocrinology* 1997;138:1355-1358.
- 228** Diez J, Panizo A, Hernandez M, Pardo J: Is the regulation of apoptosis altered in smooth muscle cells of adult spontaneously hypertensive rats? *Hypertension* 1997;29:776-780.
- 229** Böger RH, Skamira C, Bode-Böger SM, Brabant G, Mühlen A, Frölich JC. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Invest* 1996;98:2706-2713.
- 230** Wu H, Jeng YY, Yue C, Chyu KY, Hsueh W, Chan T. Endothelial-dependent vascular effects of insulin and insulin-like growth factor 1 in the perfused rat mesenteric artery and aortic ring. *Diabetes* 1994;43:1027-1032.
- 231** Vecchione C, Colella S, Fratta L, Gentile MT, Selvetella G, Frati G, et al. Impaired insulin-like growth factor I vasorelaxant effects in hypertension. *Hypertension* 2001;37:1480-1485.
- 232** Diez J. Insulin-like growth factor I in essential hypertension. *Kidney Int* 1999;55:744-759.
- 233** Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994;23:3-9.
- 234** Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocrinol Rev* 1994;15:555-571.

- 235** Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285–288.
- 236** Bulow B, Hagmar L, Eskilsson J, Erfurth EM. Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increased prevalence of cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:574–584.
- 237** Wang PH. Road to survival. Insulin-like growth factor-1 signaling pathways in cardiac muscle. *Circ Res* 2001;88:552-554.
- 238** Diez J, Laviades C, Martinez E, Gil MJ, Monreal I, Fernandez J, et al. Insulin-like growth factor binding proteins in arterial hypertension: Relationship to left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1995;13:349-355.
- 239** Laviades C, Gil MJ, Monreal I, Gonzalez A, Diez J. Is the tissue availability of circulating insulin-like growth factor I involved in organ damage and glucose regulation in hypertension? *J Hypertens* 1997;15:1159-1165.
- 240** Laviades C, Gil MJ, Monreal I, Gonzalez A, Diez J. Tissue availability of insulin-like growth factor I is inversely related to insulin resistance in essential hypertension: Effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1998;16:863-870.
- 241** Diez J, Laviades C, Mayor G. Effects of antihypertensive therapy on left ventricular hypertrophy of essential hypertension: a role for insulin-like growth factor I? *J Hum Hypertens* 1993;7:479-484.
- 242** Grant MB, Wargovich TJ, Ellis EA, Caballero S, Mansour M, Pepine CJ. Localization of insulin-like growth factor I and inhibition of coronary smooth muscle cell growth by somatostatin analogues in human coronary smooth muscle cells: a potential treatment for restenosis? *Circulation* 1994;89:1511–1517.
- 243** Emanuelsson H, Beatt KJ, Bagger JP, Balcon R, Heikkilä J, Piessens J, et al. Long-term effects of angiopeptin treatment in coronary angioplasty: reduction of clinical events but not angiographic restenosis: European Angiopeptin Study Group. *Circulation* 1995;91:1689–1696.
- 244** Von Essen R, Ostermaier R, Grube E, Mäurer W, Tebbe U, Erbel R, et al. Effects of octreotide treatment on restenosis after coronary angioplasty: results of the VERAS study. *Circulation* 1997;96:1482–1487.

- 245** Ruotolo G, Bavenholm P, Brismar K, Efendic S, Ericsson CG, de Faire U et al. Serum insulin-like growth factor-I level is independently associated with coronary artery disease progression in young male survivors of myocardial infarction: beneficial effects of bezafibrate treatment. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:647–654.
- 246** Janssen JAMJL, Stolk RP, Pols HAP, Grobbee DE, Lamberts SWJ. Serum total IGF-I, free IGF-I, and IGFBP-1 levels in an elderly population: relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:277–282.
- 247** Watanabe T, Itokawa M, Nakagawa Y, Iguchi T, Katagiri T. Increased levels of insulin-like growth factor binding protein-3 in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2003;16:754–760.
- 248** Van den Beld AW, Bots ML, Janssen JAMJL, Pols HAP, Lamberts SWJ, Grobbee DE. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 2003;157:25–31.
- 249** Harrela M, Qiao Q, Koistinen R, et al. High serum insulin-like growth factor binding protein-1 is associated with increased cardiovascular mortality in elderly men. *Horm Metab Res* 2002;34:144–149.
- 250** Spallarossa P, Brunelli C, Minuto F, et al. Insulin-like growth factor-I and angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;77:200–202.
- 251** Galderisi M, Caso P, Cicala S, de Simone L, Barbieri M, Vitale G et al. Positive association between circulating free insulin-like growth factor-1 levels and coronary flow reserve in arterial systemic hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:766–772.
- 252** Conti E, Andreotti F, Sciahbasi A, Riccardi P, Marra G, Menini E et al. Markedly reduced insulin-like growth factor-1 in the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:26–32.
- 253** Lee WL, Chen JW, Ting CT, Lin SJ, Wang PH. Changes of the insulin-like growth factor I system during acute myocardial infarction: implications on left ventricular remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1575–1581.

- 254** Friberg L, Werner S, Eggertsen G, Ahnve S. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1547–54.
- 255** Anand I, Ferrari R, Kalra G, Wahi P, Poole-Wilson P, Harris P. Edema of cardiac origin: studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* 1989;80:299–305.
- 256** Vassan RS, Sullivan LM, D Agostino RB, Roubenoff R, Harris T, Sawyer DB et al. Serum insulin-like growth factor-1 and risk for heart failure in elderly individuals without a previous myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003;139:642-648.
- 257** Al-Obaidi MK, Hon JKF, Stubbs PJ, Barnes J, Amersey RA, Dahdal M et al. Plasma insulin-like growth factor-1 elevated in mild-to-moderate but not severe heart failure. *Am Heart J* 2001;142(6): E10.
- 258** Galderisi M, Vitale G, Lupoli G, Barbieri M, Varricchio G, Carella C, et al. Inverse association between free insulin-like growth factor-1 and isovolumic relaxation in arterial systemic hypertension . *Hypertension* 2001;38:840-845.
- 259** Schut AFC, Janssen JAMJL, Deinum J, Vergeer JM, Hofman A, Lamberts SWJ et al. Polymorphism in the promoter region of the insulin-like growth factor I gene is related to carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension. *Stroke* 2003;34:1623-1627.
- 260** The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
- 261** Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM, Tosteson DC. Increased sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1980;302:769-771
- 262** Eschwège E, Richard JL, Thibault N, Ducimetière P, Warnet JM, Claude JR et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten year later. *Horm Metab Res Suppl* 1985; 15:41-46.

- 263** Ascaso JF, Merchante A, Lorente RI, Real JT, Martínez-Valls J, Carmena R. A study of insulin resistance, using the minimal model, in non-diabetic familial combined hyperlipidemic patients. *Metabolism* 1998;47:508-513.
- 264** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
- 265** Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4426-4433.
- 266** Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. Studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
- 267** Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001;117:530-533.
- 268** Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The Committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
- 269** Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7-11.
- 270** Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618.
- 271** Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56-64.
- 272** Reichek N, Wilson J, Sutton MS, Plappert TA, Goldberg S, Hirshfeld JW. Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation* 1982;65:99-108.

- 273** Shimizu G, Hirota Y, Kita Y, Kawamura K, Saito T, Gaasch WH. Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension: myocardial function is depressed in pressure-overloaded hypertrophy. *Circulation* 1991;83:1676–1684.
- 274** Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-440.
- 275** Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension *Circulation* 1998;97:48–54.
- 276** Villari B, Vassalli G, Schneider J, et al. Age dependency of left ventricular diastolic function in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:181–186.
- 277** 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.
- 278** Palmieri V, de Simone G, Roman MJ, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Ambulatory blood pressure and metabolic abnormalities in hypertensive subjects with inappropriately high left ventricular mass. *Hypertension* 1999;34:1032-1040.
- 279** Villari B, Campbell SE, Schneider J, et al. Sex-dependent differences in left ventricular function and structure in chronic pressure overload. *Eur Heart J* 1995;16:1410–1419.
- 280** Tamura T, Said S, Gerdes AM. Gender-related differences in myocyte remodeling in progression to heart failure. *Hypertension* 1999;33:676–680.
- 281** Pascual JM, Baldó E, Bertolín V, Rovira E, Gonzalvo F, Gonzalez C et al. Presión ambulatoria e hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos no tratados. *Med Clin(Barc)* 1999;112:166-170.

- 282** Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1809-1817.
- 283** Despre's J-P, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien P-J. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-957.
- 284** Sowers JR, Lester M. Diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1999;22 (Suppl 3):C14-C20.
- 285** Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance. *Lancet* 1980;1:1373-1376.
- 286** Maheux P, Jeppesen J, Sheu WHH, Hollenbeck CB, Clinkingbeard C, Greenfield MS, et al. Additive effects of obesity, hypertension and type 2 diabetes on insulin resistance. *Hypertension* 1994;24:695-698.
- 287** Lembo G, Morisco C, Lanni F, Barbato E, Vecchione C, Fratta I. Systemic hypertension and coronary artery disease: the link. *Am J Cardiol* 1998;82:2H-7H.
- 288** Laviades C, Mayor G, Diez J: Elevated circulating levels of insulin-like growth factor I in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Arch Mal Coeur* 1991;84:1039-1041.
- 289** Diez J, Laviades C: Insulin-like growth factor-1 and cardiac mass in essential hypertension: comparative effects of captopril, lisinopril and quinapril. *J Hypertens* 1994;12 (Suppl4):S31-S36.
- 290** Janssen JA, Lamberts SWJ: The role of IGF-1 in the development of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: is prevention possible? *Eur J Endocrinol* 2002;146:467-477.
- 291** Janssen JAMIL, Lamberts SWJ: Circulating IGF-1 and its protective role in the pathogenesis of diabetic angiopathy. *Clinical Endocrinology* 2000;52:1-9.
- 292** Conti E, Andreotti F, Sestito A, Riccardi P, Menini E, Crea F, et al. Markedly reduced insulin-like growth factor-1 associated with insulin resistance in syndrome X patients. *Am J Cardiol* 2002;89:973-975.

**293** Frystyk J, Ledet T, Møller N, Flyvbjerg A, Orson H. Cardiovascular disease and insulin-like growth factor-I. *Circulation* 2002;106:893-895

**294** Janssen JA, Lamberts SW. The role of IGF-I in the development of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: is prevention possible?. *European Journal of Endocrinology* 2002;146:467-77