



PAULO ROBERTO ARAÚJO MENDES

FUNÇÃO PULMONAR E REMODELAMENTO VENTRICULAR
ESQUERDO EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS

*LUNG FUNCTION AND LEFT VENTRICULAR REMODELING
IN HYPERTENSIVE SUBJECTS*

CAMPINAS
2014



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

PAULO ROBERTO ARAÚJO MENDES

FUNÇÃO PULMONAR E REMODELAMENTO VENTRICULAR ESQUERDO EM
INDIVÍDUOS HIPERTENSOS

*LUNG FUNCTION AND LEFT VENTRICULAR REMODELING IN
HYPERTENSIVE SUBJECTS*

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para
obtenção de título de Mestre em Clínica Médica na área de concentração Clínica
Médica.

***Master's thesis presented to the Internal Medicine Postgraduate Program of
the School of Medical Sciences, State University of Campinas, for the
obtainment of Master of Science degree, specialization in Internal Medicine.***

ORIENTAÇÃO: Prof. Dr. WILSON NADRUZ JÚNIOR

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA POR
PAULO ROBERTO ARAÚJO MENDES, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. WILSON NADRUZ JÚNIOR.

Assinatura do Orientador

CAMPINAS
2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Mendes, Paulo Roberto Araújo, 1968-
M522f Função pulmonar e remodelamento ventricular esquerdo em indivíduos hipertensos / Paulo Roberto Araújo Mendes. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Wilson Nadruz Júnior.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Espirometria. 2. Ecocardiografia. 3. Remodelação ventricular. 4. Disfunção ventricular esquerda. I. Nadruz Junior, Wilson, 1973-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Lung function and left ventricular remodeling in hypertensive subjects

Palavras-chave em inglês:

Spirometry

Echocardiography

Ventricular remodeling

Ventricular dysfunction, Left

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestre em Clínica Médica

Banca examinadora:

Wilson Nadruz Júnior [Orientador]

Marcos Minicucci

Sarah Monte Alegre

Data de defesa: 11-07-2014

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

PAULO ROBERTO ARAÚJO MENDES

ORIENTADOR: PROF. DR. WILSON NADRUZ JUNIOR

MEMBROS:

1. PROF. DR. WILSON NADRUZ JUNIOR Wilson Nadruz Jr

2. PROF. DR. MARCOS FERREIRA MINICUCCI Marcos Ferreira Minicucci

3. PROF. DR. SARAH MONTE ALEGRE Sarah Monte Alegre

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 11 de julho de 2014

Dedico este trabalho aos meus familiares que me incentivam sempre, aos meus professores que muito contribuíram com meu conhecimento e a todos que direta ou indiretamente participaram deste momento profissional.

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito.
Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes”*

Marthin Luther King

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus que iluminou o meu caminho durante esta caminhada.

Aos meus pais Geraldo Osanan, *in memoriam* e a minha mãe Jucilene, meus irmãos Fernando e Luciana, por proporcionarem condições para que eu pudesse chegar a esta fase de minha vida.

À Tati, que de forma especial e carinhosa me deu força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldades.

Aos meus filhos, Rafael e Maria, que embora não tivessem conhecimento disto, iluminaram de maneira especial os meus pensamentos me levando a buscar mais conhecimentos.

Muito obrigado aos colegas José Alexandre, Roberto e Alex por enriquecerem nosso trabalho.

Especialmente ao Wilson, que no papel de orientador, abriu novas oportunidades profissionais e ao mesmo tempo se mostrou amigo e incentivador.

RESUMO

Pacientes hipertensos estão predispostos ao remodelamento do ventrículo esquerdo (VE) e frequentemente apresentam queda na função pulmonar quando comparados à população geral. Neste estudo investigamos a associação entre dados espirométricos e ecocardiográficos em indivíduos hipertensos não fumantes. Num estudo transversal, 107 pacientes hipertensos (60 mulheres) foram avaliados por análises clínicas, hemodinâmicas, laboratoriais e ecocardiográficos. A capacidade vital (CV), a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), o volume expiratório forçado no sexto segundo (VEF6) e a relação VEF1\CVF foram medidos através de espirometria. Nas mulheres, o índice de massa do VE e a relação E\Em correlacionaram-se com variáveis espirométricas, enquanto que a espessura relativa da parede somente se correlacionou com o percentual de CVF previsto. Nos homens, somente o índice de massa do VE se correlacionou com variáveis espirométricas. Análise de regressão tipo *stepwise* mostrou que o índice de massa do VE não esteve associado com nenhum parâmetro espirométrico após ajuste para os potenciais confundidores nos homens, enquanto que CVF e VEF6 se associaram de maneira significativa com a massa do VE e a relação E\Em no sexo feminino. Entretanto, marcadores inflamatórios tais como Proteína C reativa plasmática e os níveis séricos de metaloproteinases 2 e 9 não influenciaram estas associações. Em conclusão, o declínio na função pulmonar está independentemente associado com maior massa e pior função diastólica do VE em mulheres hipertensas.

ABSTRACT

Hypertensive patients are predisposed to left ventricular (LV) remodeling and frequently exhibit decline in lung function as compared to the general population. Here, we investigated the association between spirometric and echocardiographic data in non-smoking hypertensive subjects. In a cross-sectional study, 107 hypertensive patients (60 women) were evaluated by clinical, hemodynamic, laboratory and echocardiographic analysis. Vital capacity, forced vital capacity (FVC), forced expired volume in 1s (FEV1) and in 6s (FEV6) and FEV1/FVC ratio were estimated by spirometry. In women, LV mass index and E/Em ratio correlated with spirometric variables, while relative wall thickness only correlated with the percentage of predicted FVC. In men, only LV mass index correlated with spirometric variables. Stepwise regression analysis showed that LV mass index did not associate with any spirometric parameter after adjustment for potential confounders in men, while markers of restrictive and obstructive lung dysfunction, such as reduced FVC and FEV6, were significantly associated with LV mass and E/Em ratio in women. Furthermore, inflammatory markers such plasma C-reactive protein and matrix-metalloproteinases-2 and -9 levels did not influence these associations. In conclusion, decline in lung function is independently associated with higher LV mass and worse LV diastolic function in hypertensive women.

LISTA DE ABREVIATURAS

CV – Capacidade vital

CVF – Capacidade vital forçada

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HVE – Hipertrofia do ventrículo esquerdo

MMP – Metaloproteinase de matriz

PCR – Proteína C-reativa

VE – Ventrículo esquerdo

VEF1 – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF6 – Volume expiratório forçado no sexto segundo

LV – Left ventricular

VC – Vital capacity

FVC – Forced vital capacity

FEV1- Forced vital capacity in 1 s

FEV6 – Forced vital capacity in 6s

E – Peak early inflow velocity

A – Peak atrial inflow velocity

E/A – Peak early/atrial velocity ratio

Sm – Peak spectral longitudinal contraction

Em – Inicial spectral longitudinal contraction

RWT – Relative wall thickness

ACEI – angiotensin converting enzyme inhibitors

ARB – angiotensin receptor blockers

ARIC Study – Atherosclerosis Risk in Communities Study

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	vii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x.
I. INTRODUÇÃO	13
1.1- HIPERTROFIA DO VENTRÍCULO ESQUERDO.....	13
1.2- FUNÇÃO PULMONAR REDUZIDA E DOENÇA CARDIOVASCULAR.....	15
1.3. FUNÇÃO PULMONAR REDUZIDA E REMODELAMENTO DO VENTRÍCULO ESQUERDO.....	17
1.4. INTERAÇÃO ENTRE OS SISTEMAS RESPIRATÓRIO E CARDIOVASCULAR...	18
1.5 ESPIROMETRIA.....	20
1.6 JUSTIFICATIVA.....	21
 II- OBJETIVOS.....	 23
III- MÉTODOS E RESULTADOS	24
IV- DISCUSSÃO	45
V- CONCLUSÃO	49
VI- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

I. INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é causa de aproximadamente 17 milhões de mortes por ano, cerca de um terço da mortalidade total (1). Deste percentual, 9,4 milhões morrem por ano por complicações da hipertensão arterial sistêmica (HAS) no mundo todo (2). A HAS é responsável por cerca de 45% das mortes por doença cardíaca e 51% das mortes por acidente vascular cerebral (1).

A correlação entre a pressão arterial e o risco de eventos cardiovasculares é contínua a partir de níveis pressóricos acima de 115/75 mmHg (3). Em indivíduos entre 40 e 70 anos, cada aumento de 20 mmHg na pressão sistólica ou de 10 mmHg na pressão diastólica dobra o risco de doença cardiovascular (3). A HAS constitui um importante problema de saúde pública, afetando aproximadamente 30 milhões de indivíduos no Brasil e cerca de um bilhão de indivíduos em todo o mundo (4,5).

Os fatores de risco mais importantes para HAS são idade, raça negra, ingestão elevada de sal, uso de álcool, sedentarismo, baixa escolaridade e histórico familiar. Os fatores de risco cardiovasculares frequentemente se apresentam de forma agregada, devido à predisposição genética e a fatores ambientais, contribuindo assim para um aumento no número de eventos cardiovasculares nesses indivíduos (6,7)

As lesões de órgão-alvo são alterações causadas pela HAS em diversos órgãos como rins, coração e vasos. A HAS pode induzir à lesão direta nos órgãos ou atuar como fator secundário na fisiopatogênese, por estimular o desenvolvimento de aterosclerose. Estas lesões, quando presentes, estão habitualmente associadas com pior prognóstico cardiovascular (7).

1.1. Hipertrofia do ventrículo esquerdo

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um achado comum na evolução dos pacientes hipertensos. Em pacientes com HAS leve a moderada, a incidência de HVE

avaliada por índices ecocardiográficos, situa-se entre 12 a 30% em hipertensos não selecionados e entre 20 a 60% em pacientes avaliados em centros de referência (8). Sob esta perspectiva, estima-se que a HVE corresponda à lesão de órgão-alvo mais frequentemente encontrada em indivíduos hipertensos.

A elevação sustentada da pressão arterial produz aumento de tensão na parede do ventrículo esquerdo podendo levar ao aumento da massa ventricular e espessamento da parede, por hipertrofia dos cardiomiócitos e proliferação do estroma conjuntivo. Essas alterações são consideradas compensatórias e ocorrem visando normalizar a tensão na parede ventricular (9). Apesar de considerada um fator adaptativo, a HVE é também fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular, independentemente do nível pressórico e de outros fatores de risco (10). Em metanálise de 20 estudos envolvendo 48.000 pacientes, encontrou-se risco médio de morbidade cardiovascular associado à HVE de 2,3 vezes (11). A HVE está diretamente relacionada aos níveis de pressão arterial, embora outros fatores como sexo, raça, obesidade, diabetes mellitus, consumo de sal e estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático também possam desempenhar papel importante na gênese (12). Deve-se considerar também que a hipertrofia cardíaca causada pela HAS é o principal fator predisponente para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca sistólica e diastólica, tornando-se uma doença pré-clínica. Este fato assume grande relevância, pois a insuficiência cardíaca está associada a até 50% de mortalidade em cinco anos e representa a principal causa de internação no Sistema Único de Saúde (SUS) a partir dos 65 anos (13). O impacto socioeconômico também pode ser avaliado em um estudo realizado no Reino Unido, o qual estimou custo anual de US\$ 1.136.000.000 para os 988.000 indivíduos com insuficiência cardíaca que precisaram de tratamento durante o ano de 1995 (14).

Evidências mais recentes têm indicado que fatores inflamatórios também podem exercer um papel importante não só no desenvolvimento de HAS como também do

remodelamento ventricular a ela relacionada (15). Em animais, a inibição de proteínas envolvidas na resposta imune inata se acompanhou de redução da massa do ventrículo esquerdo (VE) em animais submetidos à sobrecarga pressórica (16,17). Em concordância com estas observações, dados recentes de nosso grupo demonstraram que polimorfismos genéticos funcionais de Toll-Like Receptors (proteínas fundamentais para a resposta imune) se acompanham de menor massa do VE em pacientes hipertensos (18,19) reforçando a ideia de que processos inflamatórios exercem um papel relevante no remodelamento ventricular relacionado à HAS.

As alterações morfológicas do VE induzidas pela HAS apresentam três padrões geométricos: 1) Hipertrofia concêntrica (aumento da massa e da espessura relativa da parede do VE); e 2) Hipertrofia excêntrica (aumento da massa e manutenção da espessura relativa do VE); e 3) remodelamento concêntrico (aumento da espessura relativa da parede do VE com massa normal). A hipertrofia concêntrica é o padrão que mais evolui para insuficiência cardíaca e também o que apresenta o pior prognóstico de morbi-mortalidade cardiovascular (20).

O ecocardiograma é o exame mais utilizado para avaliação da estrutura e função do VE. Além disto, a realização do Doppler tecidual durante o ecocardiograma permite uma avaliação mais acurada de função diastólica desta câmara. A onda E' ou Em do anel mitral avaliada pelo Doppler tecidual e a relação entre a onda E do fluxo mitral e Em (E/Em) apresentam-se como índices de função diastólica do VE (20). Neste sentido reduções da onda Em e elevações da razão E/Em são consideradas marcadores de declínio da função diastólica.

1.2. Função pulmonar reduzida e doença cardiovascular

Estudos prévios mostraram que redução da função pulmonar pode ser um preditor significativo de doença cardiovascular incluindo mortalidade (21,22,23). Tais estudos

mostram também que indivíduos com pior função pulmonar, especialmente com baixa capacidade vital forçada (CVF), têm alto risco de desenvolver eventos coronarianos (24), insuficiência cardíaca (25), acidente vascular cerebral (26) e HAS (27).

Sin e cols., após avaliação de um estudo longitudinal populacional e meta análise de literatura, observaram uma forte evidência epidemiológica indicando que a redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) é um marcador de mortalidade cardiovascular independentemente da idade, sexo e história de tabagismo (28). Vários estudos populacionais também mostraram que pior função pulmonar medida por CVF ou VEF1 é um poderoso preditor de doença cardíaca isquêmica não fatal e mortalidade devido à doença cardiovascular (28-32). Além disso, mesmo discreta diminuição do VEF1 está associada a substancial aumento nas mortes coronarianas (28). Por outro lado, sabe-se também que o declínio anual do VEF1 independente do seu valor basal está relacionado à maior mortalidade cardiovascular (32).

Sparrow e cols. realizaram estudo prospectivo por 10 anos com objetivo de avaliar se a função pulmonar teria papel no risco futuro de desenvolvimento de HAS (27). Este estudo envolveu 1270 indivíduos do sexo masculino com idades entre 23 a 80 anos no momento da inclusão. Todos no início apresentavam pressão arterial menor que 140 x 90 mm Hg e submeteram-se à espirometria assim que foram incluídos. Num período de avaliação de 10 anos, observou-se que valores mais baixos de CVF se associaram ao desenvolvimento subsequente de HAS. O mecanismo para tal associação não foi determinado. Neste estudo concluiu-se que a medida do CVF parece ser útil na predição futura de HAS (27). Por outro lado, estudo transversal mostrou relação inversa entre função pulmonar e pressão arterial, especialmente em mulheres (21). Estes dados podem contribuir para explicar a associação entre doenças cardiovasculares e pior função pulmonar e indicam que o declínio na função pulmonar *per se* pode ser um fator de risco para a hipertensão.

1.3. Função pulmonar reduzida e remodelamento do ventrículo esquerdo

Um recente estudo encontrou grande número de anormalidades ecocardiográficas em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Embora o achado mais comum fosse alterações no ventrículo direito nos pacientes mais graves (possível *cor pulmonale* crônico), um número expressivo de alterações ecocardiográficas, como disfunção sistólica e diastólica do VE, foram vistas em pacientes com anormalidades da função pulmonar (33). Além disto, outros autores confirmaram a presença de uma relação direta entre função pulmonar e função diastólica do VE (34), assim como mostraram uma maior massa do VE em indivíduos com DPOC (35).

Os pacientes hipertensos são predispostos ao remodelamento do VE (36) e frequentemente exibem queda na função pulmonar quando comparados a população geral (37, 38). Neste contexto, é possível especular que os remodelamentos cardíaco e pulmonar tenham uma relação em indivíduos hipertensos. De fato, um estudo que avaliou 43 indivíduos hipertensos japoneses mostrou associação entre pior função diastólica do VE e declínio da função pulmonar (39). Contudo, não está estabelecido se esta associação advém da coexistência de condições altamente prevalentes ou de associações diretas ou indiretas de mecanismos fisiopatológicos.

A relação entre função pulmonar e eventos cardiovasculares parece ser mais intensa nas mulheres do que nos homens em algumas populações (40,41) sugerindo haver mecanismos de remodelamento pulmonar e cardiovascular influenciados pelo sexo. Além disto, diferenças relacionadas ao sexo para o remodelamento do VE foram extensivamente relatadas em indivíduos hipertensos (42,43). Entretanto ainda não se sabe se a relação entre parâmetros pulmonares e ecocardiográficos são influenciados pelo sexo em pacientes hipertensos, e em especial, nos indivíduos não-fumantes.

1.4. Interação entre os sistemas respiratório e cardiovascular

Diversas hipóteses têm sido propostas para explicar porque a função pulmonar é inversamente relacionada a risco de doença cardiovascular e ao remodelamento do VE, porém os mecanismos que poderiam explicar estas associações permanecem incertos. Por exemplo, podem existir fatores em comum que afetem tanto o sistema respiratório como o cardiovascular, sendo então a redução da função pulmonar apenas um epifenômeno. Um exemplo disso seria a idade, a qual se associa tanto com declínio da função pulmonar quanto com maior massa do VE (28). Contudo, mesmo após ajuste por idade, observa-se uma relação significativa entre função pulmonar reduzida e marcadores de doenças cardiovasculares (28, 41, 44, 45)

Outro possível fator em comum seria o tabagismo, o qual é um fator de risco consagrado para DPOC, como também para doença aterosclerótica (47) e remodelamento do VE (46). Entretanto, a relação entre alterações pulmonares e doenças cardiovasculares também tem sido descrita em indivíduos não fumantes. Por exemplo, Ma e cols. avaliaram a relação entre função pulmonar e espessura íntima-media carotídea em 6423 indivíduos sem doença pulmonar e observaram que a associação entre CVP, VEF1 e aterosclerose carotídea nos não fumantes da população estudada permaneceu com significância estatística (47). Assim, é possível sugerir que o tabagismo não é o mecanismo subjacente que explica a relação entre alterações pulmonares e cardiovasculares.

O pulmão participa da regulação imunológica e de processos inflamatórios, pois está exposto a uma grande variedade de agentes infecciosos, antígenos e a diversos grupos de gases e partículas (48). A participação do pulmão na ativação de inflamação sistêmica se deve à existência local de grande número de macrófagos que iniciam a ativação de mediadores inflamatórios e citocinas (49,50). De fato, vários estudos mostraram que a

função pulmonar reduzida, avaliada pela redução da CVF, é significativamente e inversamente relacionada a aumento nos níveis de fibrinogênio, proteína C-reativa (PCR) e leucócitos (51,52,53). Por outro lado, Aronson e cols. Encontraram relação linear inversa entre PCR e medidas de função pulmonar em indivíduos sem doença pulmonar e não fumantes (48), indicando que a inflamação sistêmica pode estar associada a alterações precoces na função pulmonar, mesmo na ausência de doença pulmonar evidente (48). Como a inflamação tem um papel reconhecido na fisiopatogênese do remodelamento e disfunção do VE (15,16,20,54), pode-se especular que ela possa ser o fator que explique a relação entre declínio da função pulmonar e remodelamento cardíaco.

Um estudo publicado por Weiden e cols., em 2013, avaliou a relação entre os níveis de biomarcadores de risco cardiovascular e o desenvolvimento de lesão pulmonar em bombeiros que estiveram presentes no desastre do *World Trade Center* em 2001 e que sobreviveram (55). Foram avaliados 801 bombeiros não fumantes com função pulmonar normal antes do desastre de 09/2011. Estes indivíduos tiveram sangue coletado dentro de 6 meses após a tragédia, sendo dosados os principais biomarcadores de risco cardiovascular, e foram posteriormente submetidos à análise do VEF1 em 2008. Os indivíduos foram agrupados em susceptíveis à lesão pulmonar devido ao desastre (VEF1 menor igual a 77%) e resistentes à lesão pulmonar (VEF1 maior igual a 107%). Os indivíduos susceptíveis apresentaram níveis mais altos de apoliproteína A II, PCR e proteína-4 inflamatória de macrófagos. Os indivíduos resistentes tinham níveis mais baixos de mieloperoxidases. Portanto, pode-se inferir que em indivíduos expostos a partículas com potencial para causar danos pulmonares, aqueles com níveis mais elevados de biomarcadores de lesão cardiovascular apresentaram mais predileção para desenvolverem lesão pulmonar (55). Estes dados indicam que a associação entre as alterações pulmonares e fatores inflamatórios é complexa, podendo ser bidirecional.

Outro mecanismo potencial que poderia contribuir para a associação entre alterações pulmonares e remodelamento vascular envolve a ativação das metaloproteinases (MMPs) (56,57,58). As MMPs são enzimas zinco-dependentes com capacidade de degradar a matriz extracelular, pertencentes à família das metaloendopeptidases. Existem mais de 25 tipos de MMPs que são classificadas, de acordo com o substrato que degradam, em colagenases (MMP 1, 8, 13 e 18), gelatinases (MMP 2 e 9), estromelinas (MMP 3, 10 e 11), matrilisinas (MMP 7, 11 e 26) e as tipo membranas (MMP 14, 15, 16 e 17), entre outras, sendo classificadas de acordo com o substrato que degradam (58).

Dentre os grupos das MMPs, as gelatinases (MMP2 e MMP9) têm capacidade de degradar gelatina e desnaturar colágeno presentes na membrana basal. Esse grupo de MMPs tem grande participação nos processos patológicos que levam a alterações cardíacas como hipertrofia e disfunção do VE (59), mas também participa do processo de remodelamento pulmonar (28,60). Neste contexto, tem-se mostrado uma relevante correlação entre concentração plasmática de metaloproteinases e massa do VE (58,60,59) e alterações pulmonares (28,45).

1.5. Espirometria

Espirometria é o termo dado aos testes de função pulmonar básicos que medem o ar que é inspirado e expirado. É um teste objetivo, não invasivo, sensível e reprodutível. Com a disponibilidade de equipamentos portáteis e acurados pode ser realizada em qualquer lugar, inclusive no atendimento básico de saúde, desde que seja feito treinamento adequado para a realização e interpretação dos dados. As medidas espirométricas incluem o VEF1, CVF que é a quantidade máxima de ar capaz de ser exalada durante uma

expiração forçada, capacidade vital (CV) que é a quantidade máxima de ar exalada durante uma expiração lenta, relação entre VEF1/CVF e volume expiratório forçado no sexto segundo (VEF6). Para interpretação da espirometria utilizam-se valores de referência através de equações baseadas na população em questão. Estes sofrem alteração com idade, sexo, altura, peso e raça. Os valores considerados “normais” pela *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society* são aqueles que se encontram acima do nonagésimo quinto percentil (acima do limite inferior do normal) (61).

As alterações obtidas pela espirometria são classificadas como obstrutivas, restritivas e mistas (que combinam alterações obstrutivas e restritivas). Obstrução caracteriza-se pela limitação ao fluxo aéreo decorrente do calibre reduzido das vias aéreas por broncoconstrição, inflamação, impactação de muco ou enfisema. Os parâmetros espirométricos na obstrução caracterizam-se por redução das relações VEF1/CVF, VEF1/CV e VEF1/VEF6, além de redução do VEF1 com CVF, CV e VEF6 normais ou reduzidos. Os distúrbios restritivos ocorrem por perda de volume pulmonar, como na fibrose pulmonar, doenças da pleura, alterações neuromusculares, deformidade da parede torácica, obesidade e edema pulmonar. Os parâmetros espirométricos clássicos são CVF, CV e VEF6 reduzidos, relação VEF1/CVF, VEF1/CV e VEF1/VEF6 normais com traçado da curva de fluxo volume de aparência normal (61).

1.6. Justificativa

Indivíduos hipertensos estão predispostos a desenvolver remodelamento cardíaco e apresentam declínio da função pulmonar em comparação com a população geral. Contudo, permanece ainda incerto se esta associação é decorrente da coexistência de doenças com alta prevalência nesta população ou se é decorrente de mecanismos fisiopatológicos comuns. Além disto, permanece ainda desconhecido se a função pulmonar

se associa com características funcionais e estruturais do VE em hipertensos não fumantes e se esta associação é influenciada pelo sexo.

II. OBJETIVOS

Investigar a associação entre função pulmonar e achados ecocardiográficos em hipertensos não tabagistas e o papel do sexo nesta relação.

III. MÉTODOS E RESULTADOS

Os métodos e resultados da presente tese estão apresentados no seguinte artigo:

“Lung function and left ventricular remodeling in hypertensive subjects”

Lung function and left ventricular remodeling in hypertensive subjects

Paulo R. Mendes, MD*; Tatiana A. Kiyota, MD*; José A. Cipolli, MD, PhD; Roberto Schreiber, PhD; Layde R. Paim; Vera R. Bellinazzi, MD, MSc; José R. Matos-Souza, MD, PhD; Andrei C. Sposito, MD, PhD; Wilson Nadruz Jr, MD, PhD.

* Both authors contributed equally to this work.

Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, University of Campinas, São Paulo, Brazil.

Running head: Lung function, echocardiography and gender

Address for correspondence:

Wilson Nadruz Junior, MD, Ph.D.
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas
Cidade Universitária "Zeferino Vaz"
13081-970 Campinas, SP. Brasil.
Phone/FAX: (55) (19) 3521 7836
E-Mail: wilnj@fcm.unicamp.br

Source of Funding: This work was supported by grants from FAPESP (2010/16252-0) and CNPq (476909/2012-0 and 303539/2010-0), Brazil.

Abstract

Hypertensive patients are predisposed to left ventricular (LV) remodeling and frequently exhibit decline in lung function as compared to the general population. Here, we investigated the association between spirometric and echocardiographic data in non-smoking hypertensive subjects. In a cross-sectional study, 107 hypertensive patients (60 women) were evaluated by clinical, hemodynamic, laboratory and echocardiographic analysis. Vital capacity, forced vital capacity (FVC), forced expired volume in 1s (FEV1) and in 6s (FEV6) and FEV1/FVC ratio were estimated by spirometry. In women, LV mass index and E/Em ratio correlated with spirometric variables, while relative wall thickness only correlated with the percentage of predicted FVC. In men, only LV mass index correlated with spirometric variables. Stepwise regression analysis showed that LV mass index did not associate with any spirometric parameter after adjustment for potential confounders in men, while markers of restrictive and obstructive lung dysfunction, such as reduced FVC and FEV6, were significantly associated with LV mass and E/Em ratio in women. Furthermore, inflammatory markers such plasma C-reactive protein and matrix-metalloproteinases-2 and -9 levels did not influence these associations. In conclusion, decline in lung function is independently associated with higher LV mass and worse LV diastolic function in hypertensive women.

Keywords: Spirometry; echocardiography; left ventricular mass; diastolic function; systemic hypertension.

Introduction

Hypertensive patients are predisposed to left ventricular (LV) remodeling (1) and frequently exhibit decline in lung function as compared to the general population (2, 3). Whether this association stems from the coexistence of highly prevalent conditions or from direct or indirect links of pathophysiological mechanisms is presently unclear.

Previous studies have demonstrated that subjects with chronic obstructive pulmonary disease might exhibit changes in LV structure and function (4, 5, 6). Although smoking might be a link between LV remodeling and pulmonary changes, a similar association has been reported in nonsmokers, suggesting the existence of additional players (4, 7). In this context, potential mechanisms, such as obesity (8, 9), systemic inflammatory response (10, 11) and activation of matrix metalloproteinases (MMPs) (12, 13) have been related to both chronic pulmonary disease and LV remodeling.

The relationship between lung function and cardiovascular events was reported to be stronger in women rather than in men in some populations (14), indicating that the association between lung and cardiovascular remodeling might be influenced by gender. Furthermore, gender-related differences in the determinants of LV remodeling have been described in hypertensive subjects (15, 16). Therefore, the aim of this study was to evaluate the association between lung function and echocardiographic features in non-smoking hypertensive subjects and whether gender played a role in this regard.

Patients and Methods

Study subjects. Hypertensive patients (60 women and 47 men) followed in a university hospital outpatient clinic were cross-sectionally evaluated by clinical, laboratory, spirometry and echocardiography analysis. Exclusion criteria were current smoking, age under 18 years, neoplastic or lung disease, identifiable causes of secondary hypertension and evidence of moderate or severe cardiac valve disease, hypertrophic cardiomyopathy or

previous myocardial infarction. The research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the State University of Campinas. All subjects gave written informed consent to participate.

Clinical and laboratory data. Body mass index was calculated as body weight divided by height squared. Waist circumference was measured at the midpoint between the lowest rib and the iliac crest and neck circumference was measured just below the laryngeal prominence. Blood pressure and heart rate were measured using a validated digital oscillometric device (HEM-705CP; Omron Healthcare, Japan). Fasting blood total cholesterol, lipid fractions, glucose and C-reactive protein levels were measured using standard laboratory techniques. Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or current antihypertensive medication use. Diabetes mellitus was diagnosed if fasting blood glucose was ≥ 126 mg/dL or when participants were taking hypoglycemic medications.

Spirometry. Spirometry was conducted in accordance with American Thoracic Society/European Respiratory Society guidelines (17) using a MicroLoop device (Micro Medical, UK) by one investigator. Spirometric analysis estimated the following variables: vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC), forced expired volume in 1s (FEV1) and in 6s (FEV6), FEV1/FVC ratio as well as the percentage of their predicted values.

Echocardiography. Echocardiography studies were performed by a skilled physician on each subject with a Vivid 3 Pro apparatus (General Electric, Milwaukee, WI, USA) equipped with a 2.5-MHz transducer, as previously described (18, 19). LV dimensions were assessed from 2D guided M-mode tracings and relative wall thickness was computed as twice the posterior wall thickness divided by LV end-diastolic diameter and LV mass index was defined as LV mass/height^{2.7}. Mitral inflow velocity was examined with pulsed Doppler from the 4-chamber apical view and the following indices were evaluated: peak early inflow

velocity (E), peak atrial inflow velocity (A), and peak early/atrial velocity ratio (E/A). Tissue Doppler imaging evaluated the septal and lateral ventricular walls, as previously described (20). Peak spectral longitudinal contraction (Sm) and initial (Em) diastolic velocities for 3 consecutive beats were analyzed. Intraobserver and interobserver LV mass variabilities were <6% and <10%, respectively. Intraobserver Sm and Em variability were <7%, whereas interobserver variabilities of these variables were <11%.

Gelatin zymography. Gelatin zymography for assaying MMP-2 and MMP-9 activity was carried out in plasma samples as previously described (21). Plasma samples were electrophoresed on a 7% polyacrylamide gel containing 2 g/L gelatin. Gels were stained in 0.5% Coomassie blue R-250 and destained for 1-h in 40% methanol: 10% acetic acid. MMP proteolytic activity was determined by densitometry analysis.

Statistical analysis. Continuous variables with normal and non-normal distribution are presented as mean±standard error and median (25–75th percentile), respectively. The Kolmogorov–Smirnov test was used to test for normal distribution of the variables. A sample size of 37 participants for each gender was considered suitable considering values of alpha error=0.05, beta error=0.8 and r=0.40. However, we extended this analysis to 60 women and 47 men. Chi-squared test was used to compare categorical variables, whereas the unpaired t-test and Mann–Whitney test compared the parametric and nonparametric continuous variables, respectively. Bivariate correlations between variables were examined using Pearson's correlation coefficient for normally distributed data and Spearman's rank correlation coefficient for non-normal data. Stepwise regression analysis evaluated the independent predictors of selected echocardiographic parameters. Variables that exhibited significant correlation coefficients ($p<0.05$) with echocardiographic parameters were included as independent variables in regression models. Spirometric variables that presented highest correlation coefficients with echocardiographic parameters were selected to enter in regression analysis. Waist circumference and body mass index were not included

as independent variables in the same statistical model due to high collinearity. A p -value <0.05 was considered significant.

Results

Clinical, hemodynamic and laboratory characteristics of enrolled subjects are presented in Table 1, while spirometric and echocardiography features are shown in Table 2. Given that LV mass index, E/Em ratio, relative wall thickness and ejection fraction are major echocardiographic markers of adverse cardiovascular prognosis (1, 22), we evaluated whether these variables correlated with lung function (Table 3). In women, LV mass index correlated with FVC, VC, FEV6, FEV1 and % of predicted FVC; E/Em ratio correlated with FVC, VC, FEV6 and FEV1; and RWT only correlated with % of predicted FVC. In men, LV mass index correlated with FVC, FEV6, FEV1 and % of predicted FVC. Furthermore, spirometric variables did not correlate with E/Em ratio and relative wall thickness in men as well as with LV ejection fraction in both genders.

To identify potential confounding variables, bivariate correlation analysis between LV parameters and clinical, laboratory and hemodynamic features of the studied subjects was performed (Supplemental Table 1). In women, LV mass index correlated with body mass index and systolic blood pressure; E/Em ratio correlated with age, body mass index, waist circumference, diabetes mellitus and LV mass index; and relative wall thickness correlated with diastolic blood pressure and LV mass index. In men, LV mass index showed significant correlation with body mass index, waist circumference, systolic blood pressure, C-reactive protein and use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers.

Stepwise regression analysis evaluated whether spirometric parameters were independently related to echocardiographic parameters. Although FVC and FEV6 presented the highest correlation coefficients with echocardiographic parameters as respective markers of restrictive and obstructive lung alterations in women, they were not included in

same regression models due to high collinearity. In this context, results of regression analysis showed that either FVC or FEV6 was significantly associated with LV mass and E/Em ratio in women (Table 4). Conversely, relative wall thickness did not associate with any spirometric parameter adjusted for LV mass index and diastolic blood pressure in this gender. In men, LV mass index did not associate with any spirometric parameter after adjustment for waist circumference, systolic blood pressure, C-reactive protein and angiotensin-converting-enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers use.

To evaluate additional potential mechanisms that could explain the relationship between lung function and LV remodeling in women, we further investigated whether plasma C-reactive protein, MMP-2 and MMP-9 levels correlated with lung parameters in this gender. Nevertheless, these variables did not correlate with any studied spirometric variable.

Discussion

In the present report, we investigated the relationship between spirometric parameters and LV variables in a sample of non-smoking hypertensive subjects. Our data revealed that markers of restrictive and obstructive lung dysfunction, such as reduced FVC and FEV6, were associated with increased LV mass and E/Em ratio in women. In general, these results provide novel evidence that both LV mass and function alterations are related to altered lung function in hypertensive subjects and that this association might be influenced by gender.

The analysis of the impact of lung function on LV remodeling in subjects with chronic pulmonary obstructive disease has yielded conflicting results. Although reduced lung was consistently related to decreased LV function (4, 5), either increased (6) or decreased LV mass (4) was associated with markers of altered lung function. Conversely, the knowledge regarding the relationship between lung function and LV remodeling in hypertensive subjects is scarce. A recent study evaluating 43 hypertensive subjects demonstrated that declines in

lung function were associated with LV systolic and diastolic dysfunction but not with variation in LV mass (23). In contrast to these observations, our findings revealed that reduced lung function was related not only to decreased LV diastolic function but also to increased LV mass. The reasons for such discrepancies are not clear but could be explained by differences in the protocol designs, sample sizes and clinical features of the studied samples. Furthermore, we observed that reductions in lung function were independently related to LV remodeling only in women. Remarkably, our results of regression analysis revealed that spirometric parameters were the variables that exhibited the most significant associations with LV mass index and E/Em ratio in this gender. Conversely, it must be acknowledged that the smaller sample size of men in our protocol could have contributed to explain the absence of independent association between lung and cardiac variables in these individuals. However it was noteworthy that correlation coefficients between spirometric and echocardiographic parameters at bivariate analysis were lower among men as compared to women, which seems to strengthen the idea that this relationship was indeed influenced by gender.

Data from the ARIC study demonstrated that the association between altered lung function and cardiovascular events was stronger in women than in men (14), thus supporting the notion that the interaction between lung and cardiovascular remodeling might be influenced by gender. Given that increased LV mass and reduced LV diastolic function are consistent predictors of higher cardiovascular risk (1, 22), our findings seem to be in agreement with that aforementioned study. A potential explanation for such gender differences is not clear, but may include variation in sexual hormone profile. Menopause is coupled with reduced lung function (24) and adverse LV remodeling (25), which might have influenced our results. However, the lack of impact of menopause status on our regression analysis seems to weaken this assumption. Conversely, smoking and obesity could also play a role in this regard. Smoking is a recognized cause of chronic obstructive pulmonary

disease and experimental data have shown increased LV mass in animals subjected to cigarette smoke (7). However, reduced lung function was also linked to LV dysfunction among non-smokers (4). Likewise, an independent association between spirometric and LV variables was detected in our sample, which only comprised non-smokers. Furthermore, adjustment for former smoking did not change these results, thus strengthening the notion that mechanisms that underlie this association are unlikely to be due to smoking. On the other hand, obesity and higher body mass index have been consistently associated with adverse LV remodeling and altered lung function in several populations (8, 9). In the present report, the enrolled subjects were mostly obese, and, therefore, more predisposed to exhibit both LV and lung alterations. Nevertheless, results of regression analysis showed that the relationship between lung and echocardiographic parameters was independent of body mass index in hypertensive women, which indicates that body mass *per se* did not explain the association in this gender.

The link between increased cardiac remodeling and obstructive pulmonary disease might be also mediated by persistent low-grade systemic inflammation and activation of MMPs. This assumption is supported by elevated circulating levels of C-reactive protein and MMPs, especially the gelatinases MMP-2 and MMP-9, observed in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (10, 26) or LV hypertrophy and dysfunction (11, 27, 78). In our sample of hypertensive women, however, C-reactive protein levels and MMP-2 and MMP-9 did not correlate with echocardiographic and spirometric variables. Although we did not measure other markers of inflammatory status or alternative MMPs, the present findings suggest that low-grade inflammation and activation of MMPs might not be a major link between lung function and LV remodeling, at least in our sample.

Some potential limitations of this study should be acknowledged. First, the majority of hypertensive patients were on medications. Some findings might be, therefore, attributable to differential effect of various therapy regimens. However, we diminished this

potential bias by considering in multivariate models the presence of antihypertensive medications that correlated with studied variables at bivariate analysis. Second, the cross-sectional design may limit our ability to infer a causal relationship between lung function and echocardiographic alterations.

Conclusions

The present data showed that markers of reduced lung function, such as decreased FVC and FEV6, are associated with increased LV mass and worse diastolic function in hypertensive women. This finding raises the possibility of a mechanistic interaction between lung and cardiac remodeling in patients with systemic hypertension and further suggests that this relation might be modulated by gender.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest

Supplementary information is available at Journal of Human Hypertension's website

References

- 1) Ruilope LM, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008; **21**: 500-508.
- 2) Wu Y, Vollmer WM, Buist AS, Tsai R, Cen R, Wu X, et al. Relationship between lung function and blood pressure in Chinese men and women of Beijing and Guangzhou. PRC-USA Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group. *Int J Epidemiol* 1998; **27**: 49-56.

- 3) Margretardottir OB, Thorleifsson SJ, Gudmundsson G, Olafsson I, Benediktsdottir B, Janson C, et al. Hypertension, systemic inflammation and body weight in relation to lung function impairment-an epidemiological study. *COPD* 2009; **6**: 250-255.
- 4) Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010; **362**: 217-227.
- 5) Malerba M, Ragnoli B, Salameh M, Sennino G, Sorlini ML, Radaeli A, et al. Sub-clinical left ventricular diastolic dysfunction in early stage of chronic obstructive pulmonary disease. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011; **25**: 443-451.
- 6) Anderson WJ, Lipworth BJ, Rekhraj S, Struthers AD, George J. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: the elephant in the room? *Chest*. 2013; **143**: 91-97.
- 7) Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac remodeling induced by smoking: concepts, relevance, and potential mechanisms. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012; **11**: 442-447.
- 8) 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.
- 9) McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax*. 2008; **63**: 649-654.

- 10) Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; **107**: 1514-1519.
- 11) Masiha S, Sundström J, Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens*. 2013; **27**: 13-17.
- 12) Navratilova Z, Zatloukal J, Kriegova E, Kolek V, Petrek M. Simultaneous up-regulation of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, 7, 8, 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1, 4 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012; **17**: 1006-1012.
- 13) Castro MM, Tanus-Santos JE. Inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) as a potential strategy to ameliorate hypertension-induced cardiovascular alterations. *Curr Drug Targets* 2013; **14**: 335-343.
- 14) Schroeder EB, Welch VL, Couper D, Nieto FJ, Liao D, Rosamond WD, et al. Lung function and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2003; **158**: 1171-1181.
- 15) Pio-Magalhães JA, Cornélio M, Leme CA Jr, Matos-Souza JR, Garlipp CR, Gallani MC, et al. Upper arm circumference is an independent predictor of left ventricular concentric hypertrophy in hypertensive women. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 1177-1183

- 16) Cipolli JA, Souza FA, Ferreira-Sae MC, Pio-Magalhães JA, Figueiredo ES, Vidotti VG, et al. Sex-specific hemodynamic and non-hemodynamic determinants of aortic root size in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res* 2009; **32**: 956-961.
- 17) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; **26**: 319-338.
- 18) Lacchini R, Jacob-Ferreira AL, Luizon MR, Coeli FB, Izidoro-Toledo TC, Gasparini S, et al. Matrix metalloproteinase 9 gene haplotypes affect left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Clin Chim Acta*. 2010; **411**: 1940-1944.
- 19) Lacchini R, Jacob-Ferreira AL, Luizon MR, Gasparini S, Ferreira-Sae MC, Schreiber R, et al. Common matrix metalloproteinase 2 gene haplotypes may modulate left ventricular remodelling in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2012; **26**: 171-177.
- 20) Matos-Souza JR, Pithon KR, Oliveira RT, Téo FH, Blotta MH, Cliquet A Jr, et al. Altered left ventricular diastolic function in subjects with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2011; **49**: 65-69.
- 21) Ferreira-Sae MC, Cipolli JA, Cornélio ME, Matos-Souza JR, Fernandes MN, Schreiber R, et al. Sodium intake is associated with carotid artery structure alterations and plasma matrix metalloproteinase-9 upregulation in hypertensive adults. *J Nutr*. 2011; **141**: 877-882.
- 22) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; **7**: 79–108.

- 23) Masugata H, Senda S, Okada H, Murao K, Inukai M, Himoto T, et al. Association between cardiac function and pulmonary function in hypertensive patients. *J Int Med Res.* 2012; **40**: 105-114.
- 24) Townsend EA, Miller VM, Prakash YS. Sex differences and sex steroids in lung health and disease. *Endocr Rev.* 2012; **33**: 1-47.
- 25) Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Left ventricular hypertrophy and heart failure in women. *J Hypertens Suppl.* 2002; **20**: S34-S38.
- 26) Lagente V, Boichot E. Role of matrix metalloproteinases in the inflammatory process of respiratory diseases. *J Mol Cell Cardiol* 2010; **48**: 440-444.
- 27) Franz M, Berndt A, Altendorf-Hofmann A, Fiedler N, Richter P, Schumm J, et al. Serum levels of large tenascin-C variants, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in concentric versus eccentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Heart Fail.* 2009; **11**: 1057-1062.
- 28) Zile MR, Desantis SM, Baicu CF, Stroud RE, Thompson SB, McClure CD, et al. Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011; **4**: 246-256.

Table 1. Clinical and laboratory features of hypertensive patients.

Variable	Women (n=60)	Men (n=47)
Age, years	59.4±1.7	59.8±1.4
Body mass index, kg/m ²	33.1±0.7	31.2±0.8
Waist circumference, cm	101.1±1.5	105.2±1.5*
Systolic blood pressure, mmHg	140.6±3.0	138.5±3.4
Diastolic blood pressure, mmHg	77.8±2.2	77.7±2.8
Diabetes mellitus, %	28	34
Former smokers, %	23	58 [†]
Menopause, %	77	----
Low-density-lipoprotein cholesterol, mg/dL	111.0±4.1	109.0±6.0
High-density-lipoprotein cholesterol, mg/dL	54.8±2.2	44.5±2.2 [†]
Triglycerides, mg/dL	124 (74)	144 (79)
Fasting blood glucose, mg/dL	106.4±4.0	124.1±8.8
Log C-reactive protein, mg/dL	-0.52±0.06	-0.72±0.07*
MMP-2, U/L	0.45±0.02	0.45±0.03
MMP-9, U/L	0.94±0.04	0.93±0.07
Diuretics, %	83	83
Beta-blockers, %	47	58
Calcium-channel-blockers, %	53	62
ACEI or ARB, %	90	91
Statins, %	53	62

Legend: MMP – matrix metalloproteinase; ACEI or ARB – angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers. *p<0.05; †p<0.001.

Table 2. Echocardiographic and spirometric features of hypertensive patients.

Variable	Women (n=60)	Men (n=47)
<i>Echocardiographic features</i>		
LV end-diastolic diameter, mm	48.9±0.6	51.8±0.8 [†]
Interventricular septum, mm	9.7±0.2	10.4±0.3 [†]
Posterior wall thickness, mm	9.6±0.2	10.2±0.2 [*]
Relative wall thickness, mm	0.397±0.009	0.394±0.009
LV mass index, g/m ^{2.7}	62.2±2.5	60.0±3.2
LV Ejection fraction, %	67.1±0.8	66.1±0.8
Sm, cm/s	9.5±0.3	9.2±0.3
E/A Ratio	0.97±0.06	1.09±0.06
E/Em Ratio	11.2±0.5	10.1±0.6
<i>Spirometric features</i>		
VC, L	2.39±0.06	3.37±0.12 [‡]
% of predicted VC	82.1±1.7	78.1±2.5
FVC, L	2.47±0.07	3.41±0.11 [‡]
% of predicted FVC	84.8±1.7	78.9±2.2
FEV in 1s, L	1.99±0.07	2.70±0.09 [‡]
% of predicted FEV in 1s	85.0±2.0	79.0±2.4
FEV in 6s, L	2.43±0.07	3.34±0.11 [‡]
% of predicted FEV in 6s	83.8±1.7	78.6±2.2
FEV in 1s/FVC ratio	0.81±0.01	0.79±0.01

Legend: LV – left ventricular; VC – vital capacity, FVC – forced vital capacity, FEV – forced expiratory volume. *p<0.05; †p<0.01; ‡p<0.001.

Table 3. Bivariate correlation analysis between spirometric parameters and selected echocardiographic features in both genders.

Variable	Echocardiographic features		
	LV mass index	E/Em ratio	RWT
<i>Women</i>			
VC	-0.43 [‡]	-0.38 [†]	-0.13
FVC	-0.44 [‡]	-0.42 [‡]	-0.15
% of predicted FVC	-0.26*	-0.18	-0.27*
FEV in 1s	-0.40 [†]	-0.30*	-0.14
FEV in 6s	-0.43 [‡]	-0.39 [†]	-0.13
FEV in 1s/FVC ratio	-0.03	0.15	-0.02
<i>Men</i>			
VC	-0.32*	-0.17	-0.02
FVC	-0.33*	-0.17	-0.12
% of predicted FVC	-0.26	-0.13	0.04
FEV in 1s	-0.26	-0.16	-0.15
FEV in 6s	-0.32*	-0.17	-0.12
FEV in 1s/FVC ratio	-0.07	-0.02	-0.09

Legend. Spirometric variables did not correlate with LV ejection fraction in both genders LV – left ventricular; RWT – relative wall thickness; VC – vital capacity; FVC – forced vital capacity; FEV - forced expiratory volume; *p<0.05; [†]p<0.01 and [‡]p<0.001.

Table 4. Stepwise regression analysis for selected echocardiographic variables in women.

Step	Variable	Beta	P
<i>Dependent: LV mass index (Model 1); $R^2=0.288$</i>			
1	Forced vital capacity	-0.402	<0.001
2	Systolic blood pressure	0.239	0.038
3	Body mass index	0.234	0.044
<i>Dependent: LV mass index (Model 2); $R^2=0.289$</i>			
1	Forced expiratory volume in 6s	-0.401	<0.001
2	Systolic blood pressure	0.247	0.032
3	Body mass index	0.244	0.035
<i>Dependent: E/Em ratio (Model 3); $R^2=0.181$</i>			
1	Forced vital capacity	-0.442	<0.001
<i>Dependent: E/Em ratio (Model 4); $R^2=0.206$</i>			
1	Forced expiratory volume in 6s	-0.291	0.030
2	LV mass index	-0.280	0.037

Legend. Forced vital capacity was included as independent variable in Models 1 and 3, while Forced expiratory volume in 6s was included as independent variable in Models 2 and 4. Inclusion of age, menopause and former smoking in Models 1 and 2 did not change the results. Models 3 and 4 included age, diabetes mellitus, body mass index and Model 3 also included LV mass index. Inclusion of menopause and former smoking in Models 3 and 4 did not change the results. LV – left ventricular.

Supplemental table 1. Bivariate correlation analysis between clinical and laboratory parameters and selected echocardiographic features.

Variable	Echocardiographic features		
	LV mass index	E/Em ratio	RWT
<i>Women</i>			
Age	0.22	0.30*	-0.08
Body mass index	0.34 [†]	0.29*	0.08
Waist circumference	0.24	0.28*	-0.02
Systolic blood pressure	0.28*	0.15	0.19
Diastolic blood pressure	0.11	0.02	0.29*
Diabetes mellitus	-0.05	0.28*	0.03
LV mass index	----	0.39 [†]	0.36 [†]
<i>Men</i>			
Body mass index	0.40 [†]		
Waist circumference	0.47 [†]		
Systolic blood pressure	0.34*		
Log C-reactive protein	0.47 [†]		
ACEI or ARB	0.47 [†]		

Legend. Bivariate correlation analysis was only performed in echocardiographic variables that exhibited significant correlation coefficients with at least one spirometric variable in each gender. Only clinical and laboratory parameters that presented significant correlation coefficients with at least one echocardiographic variable in each gender are shown in the table. LV – left ventricular; RWT – relative wall thickness; ACEI or ARB – angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers.*p<0.05; [†]p<0.01.

What is known about topic

- Hypertensive patients are predisposed to left ventricular remodeling and frequently exhibit decline in lung function as compared to the general population
- Whether this association stems from the coexistence of highly prevalent conditions or from direct or indirect links of pathophysiological mechanisms is presently unclear.

What this study adds

- Spirometric markers of restrictive and obstructive lung dysfunction, such as reduced FVC and FEV₆, were independently associated with increased LV mass and E/Em ratio in women.
- This association was not explained by smoking, body mass index, plasma C-reactive protein levels and plasma matrix metalloproteinases 2 and 9 levels.
- No independent association was found between spirometric and echocardiographic variables in hypertensive men.

IV. DISCUSSÃO

No presente estudo, nós investigamos o impacto do sexo na relação entre os parâmetros espirométricos e as variáveis ecocardiográficas do VE numa amostra de indivíduos hipertensos não fumantes. Os nossos dados revelaram que marcadores de disfunção pulmonar tais como redução de CVF e VEF6 estavam associados com massa aumentada do VE e relação E/Em aumentada em mulheres, mas não nos homens. De maneira geral, estes dados fornecem novas evidências de que tanto a massa do VE quanto a disfunção diastólica do VE estão relacionados a alterações da função pulmonar em indivíduos hipertensos e que esta associação poderia ser influenciada pelo sexo.

A análise do impacto da função pulmonar na estrutura e função do VE em indivíduos com DPOC apresentam resultados conflitantes. Embora a disfunção pulmonar esteja consistentemente relacionada à pior função do VE, tanto o aumento quanto a diminuição da massa do VE associaram-se com marcadores de função pulmonar reduzida (34,35,62). O conhecimento a respeito da relação entre função pulmonar e remodelamento do VE em indivíduos hipertensos é escasso. Com relação a isto, um estudo recente avaliando 43 indivíduos hipertensos demonstrou que declínios da função pulmonar estavam associados com disfunção sistólica e diastólica do VE, mas não com a variação da massa ventricular esquerda (39). Em contrapartida, os nossos achados revelaram que a função pulmonar reduzida relacionou-se a uma pior função diastólica do VE e maior massa de VE. As razões para tais discrepâncias não estão claras, mas poderiam ser explicadas por diferenças no desenho, no tamanho e nas características clínicas entre as amostras estudadas.

Além disso, nós observamos que reduções na função pulmonar relacionaram-se ao remodelamento do VE somente no sexo feminino. Os nossos resultados de análise de regressão revelaram que os parâmetros espirométricos foram as variáveis que exibiram as

associações mais significativas com índice de massa do VE e relação E/Em neste sexo. Embora não seja comum encontrar diferenças na associação entre função pulmonar e risco cardiovascular em homens e mulheres, nossos resultados mostraram uma diferença clara entre os sexos. Dados do estudo ARIC demonstraram que a associação entre função pulmonar alterada e doença cardíaca coronariana foi mais forte no sexo feminino (41). Dado que o aumento da massa de VE e redução da função distólica de VE são preditores de maior risco cardiovascular (36,60), os nossos achados parecem estar de acordo com o encontrado naquele estudo.

A explicação para estas diferenças entre os sexos não está clara, mas pode incluir variação do perfil hormonal sexual. A menopausa acompanha-se de função pulmonar diminuída (64) e remodelamento do VE adverso (65), os quais poderiam ter influenciado nossos resultados. Entretanto a inclusão da menopausa nos nossos modelos multivariados não influenciou a relação entre os parâmetros ecocardiográficos e as variáveis pulmonares. Outros mecanismos poderiam também exercer um papel tais como tabagismo, baixo grau inflamação sistêmica e obesidade. O fumo é uma causa reconhecida de DPOC e dados experimentais tem mostrado massa de VE aumentada em animais submetidos à fumaça do cigarro (46). Entretanto, função pulmonar diminuída também esteve associada com disfunção de VE em indivíduos não fumantes (62). Da mesma forma, uma associação independente entre variáveis espirométricas e achados ecocardiográficos do VE foi detectada na nossa amostra, que somente incluiu não fumantes. Além do mais, ajuste por história prévia de tabagismo não alterou estes resultados, reforçando a noção de que mecanismos que norteiam esta associação não sejam devidos ao fumo. Por outro lado, obesidade e maior índice de massa corpórea têm sido consistentemente associados com remodelamento de VE e função pulmonar alterada em diversas populações (66,67). Em nosso estudo os indivíduos eram em sua maioria obesos e, portanto, mais predispostos a

exibir ambas as alterações no VE e pulmão. Resultados de análise de regressão mostraram que a relação entre os parâmetros ecocardiográficos e pulmonares foram independentes do índice de massa corpórea nas mulheres hipertensas, indicando que a massa corpórea *per se* não explica a associação neste sexo.

A associação entre remodelamento cardíaco e doença pulmonar pode também ser mediada por baixo grau de inflamação sistêmica persistente, como indicada por níveis elevados de PCR de alta sensibilidade observados nos pacientes com DPOC (60) e disfunção e hipertrofia do VE (68). Em nossas mulheres hipertensas, entretanto, a PCR de alta sensibilidade não mostrou relação significativa com os achados ecocardiográficos e espirométricos.

As MMPs são enzimas proteolíticas que degradam a matriz extracelular e estão envolvidas no desenvolvimento da DPOC e hipertrofia e disfunção do VE (56,68). Baseado na sua estrutura primária, as MMPs classificam-se em cinco grupos entre as quais as gelatinases (MMP-2 e MMP-9) são conhecidas por exercerem um papel nos remodelamentos cardíaco e pulmonar (68,69,70). No estudo atual, nós avaliamos a expressão plasmática de MMP-2 e MMP-9, não havendo correlação entre as variáveis espirométricas e as expressões destas MMPs entre as mulheres hipertensas. Entretanto esses achados não excluem o papel das MMPs como mediadores comuns do remodelamento cardíaco e pulmonar, uma vez que existem outras MMPs que podem exercer um papel neste sentido e que não foram avaliadas no presente estudo.

Algumas limitações potenciais deste estudo devem ser reconhecidas. Primeiro, a maioria dos pacientes hipertensos estava em uso de medicações anti-hipertensivas. Alguns achados poderiam ser devido aos efeitos dos vários regimes terapêuticos. No entanto, nós diminuimos este erro potencial ao considerar nos modelos multivariados a presença de

medicações anti-hipertensivas que se correlacionaram com variáveis estudadas na análise de correlação bivariada. Segundo, o desenho de estudo transversal pode limitar nossa habilidade de inferir uma relação causal entre função pulmonar e alterações ecocardiográficas. Terceiro, o menor tamanho da amostra de homens poderia ter contribuído para explicar a ausência de associação independente entre função pulmonar e variáveis cardíacas no sexo masculino, embora seja relevante que os coeficientes de correlação entre os parâmetros espirométricos e ecocardiográficos nas análises bivariadas fossem menores entre os homens quando comparados com as mulheres, o que parece fortalecer a validade dos nossos resultados.

V. CONCLUSÃO

Os presentes dados mostraram que marcadores de função pulmonar diminuída, tais como CVF e VEF6 associam-se com aumento da massa de VE e piora da função diastólica em mulheres hipertensas. Este achado levanta a possibilidade de uma interação dos mecanismos de remodelamento pulmonar e cardíaco em pacientes com hipertensão sistêmica e sugere que esta relação pode ser modulada pelo sexo.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Causes of Death 2008 [online database]. Geneva, World Health Organization (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf)
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, et al A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2224-2260
- 3- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospectives studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
- 4- Olmos RD, LOTUFO PA. Epidemiologia da hipertensão arterial no Brasil e no mundo. *Rev Bras Hipertens* 2002; 9: 21-23.
- 5- Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: A critical review of current scientific evidence. *Hypertension* 2000; 35: 858-863.
- 6- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.
- 7- VI Diretrizes Brasileiras De Hipertensão. *Rev Bras Hipertens* 2010; 17: 4-64. Diretriz Brasileira HAS
- 8- Devereaux RB, Roman MJ. Hypertensive cardiac hypertrophy: pathophysiologic and clinical characteristics. In: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2a Edition. New York. Ed: Raven Press Ltd.1995; 409-432.
- 9- Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470-479.

10- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.

11- Vakili BA, Okin PM, DEVEREUX RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001; 141: 334-341.

12- Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562.

13- Araujo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Custo da Insuficiência cardíaca no Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84: 422-427.

14- Stewart S, Jenkins A, Buchan S et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *The European Journal of Heart Failure* 2002; 4: 373-376.

15- Vaziri ND. Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension. *Iran J Kidney Dis* 2008; 2: 1-10.

16- Ha T, Hua F, Li Y, Ma J, Gao X, Kelley J, Zhao A, Haddad GE, Williams DL, Browder IW, Kao RL, Li C. Reduced cardiac hypertrophy in toll-like receptor 4-deficient mice following pressure overload. *Cardiovasc Res* 2005; 68: 224–234.

17- Dhangana R, Murphy TP, Coll JR, Ahn SH, Zafar AM, Qadeer FF, et al. Prevalence of abnormal ankle-brachial index among individuals with low or intermediate framingham risk scores. *J Vasc interv Radiol* 2011; 22: 1077-1082.

18- Sales ML, Schreiber R, Ferreira-Sae MC, Fernandes MN, Piveta C, Cipolli JA, Calixto A, Matos-Souza JR, Geloneze B, Franchini KG, Nadruz W JR. The functional Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism is associated with lower left ventricular mass in hypertensive women. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 744-748.

19- Sales ML, Schreiber R, Ferreira-Sae MC, Fernandes MN, Piveta C, Cipolli JA, Cardoso CC, Matos-Souza JR, Geloneze B, Franchini KG, Nadruz W JR. Toll-like receptor 6 Ser249Pro polymorphism is associated with lower left ventricular wall thickness and inflammatory response in hypertensive women. *Am J Hypertens* 2010; 23: 649-654.

20- Matos J R, et al. HVE: o caminho para a insuficiência cardíaca. *Rev Bras Hiperten* 2008; 15: 71-74.

21- Wu Y, Vollmer WM, Buist AS, et al. Relationship between lung function and blood pressure in Chinese men and women of Beijing and Guangzhou. PRC-USA Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 49-56.

22- Lange P, Nyboe J, Jensen G, Schnor P, Appleyard M. Ventilatory function impairment and risk of cardiovascular death and of fatal or non-fatal myocardial infarction. *Eur Respir J* 1991; 4: 1080-1087.

23- Ebi-Kryston KL. Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10 year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all causes in the Whitehall study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 251-260.

24- Marcus EB, Curb JD, Maclean CI, Reed DM, Yano K. Pulmonary function as a predictor of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 97-104.

25- Kannel WB, Seidman JM, Fercho W, Castelli WP. Vital capacity and congestive heart failure: The Framingham Study. *Circulation* 1974; 49:1160-1166.

26- Kannel WB, Hubert H, Lew EA Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 105: 311-315.

27- Sparrow D, Weiss S T, et al. Forced Vital Capacity and the risk of hypertension. *Am J Epidemiology* 1988; 127: 734-741.

- 28- Sin D, Wu LL, Man P. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality. A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952–1959.
- 29- Hole, DJ, Watt, GC, Davey-Smith, G, et al Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; 313: 711-715.
- 30-Beaty, TH, Newill, CA, Cohen, BH, et al Effects of pulmonary function on mortality. *J Chronic Dis* 1985; 38: 703-710.
- 31- Schunemann, HJ, Dorn, J, Grant, BJ, et al Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656-664.
- 32-Lange, P, Nyboe, J, Jensen, G, et al Ventilatory function impairment and risk of cardiovascular death and of fatal or non-fatal myocardial infarction. *Eur Respir J* 1991; 4: 1080-1087.
- 33- Freixa X, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J* 2013; 41: 784-791
- 34- Malerba M, Ragnoli B, Salameh M, Sennino G, Sorlini ML, Radaeli A, Clini E. Sub-clinical left ventricular diastolic dysfunction in early stage of chronic obstructive pulmonary disease. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011; 25: 443-451.
- 35- Anderson WJ, Lipworth BJ, Rekhraj S, Struthers AD, George J. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: the elephant in the room? *Chest* 2013; 143: 91-97.
- 36- Ruilope LM, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008; 21: 500-508.

- 37- Wu Y, Vollmer WM, Buist AS, et al. Relationship between lung function and blood pressure in Chinese men and women of Beijing and Guangzhou. PRC-USA Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 49-56.
- 38-Margretardottir OB, Thorleifsson SJ, Gudmundsson G, et al. Hypertension, systemic inflammation and body weight in relation to lung function impairment-an epidemiological study. *COPD* 2009; 6: 250-255.
- 39-Masugata H, Senda S, Okada H, Murao K, Inukai M, Himoto T, et al. Association between cardiac function and pulmonary function in hypertensive patients. *J Int Med Res* 2012; 40: 105-114.
- 40- Schroeder EB, Welch VL, Evans GW, Heiss G. Impaired lung function and subclinical atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis* 2005; 180: 367-373.
- 41- Schroeder EB, Welch VL, Couper D, et al. Lung function and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1171-1181.
- 42- Pio-Magalhães JA, Cornélio M, Leme CA Jr, Matos-Souza JR, Garlipp CR, Gallani MC, et al. Upper arm circumference is an independent predictor of left ventricular concentric hypertrophy in hypertensive women. *Hypertens Res* 2008; 31: 1177-1183
- 43- Cipolli JA, Souza FA, Ferreira-Sae MC, Pio-Magalhães JA, Figueiredo ES, Vidotti VG, et al. Sex-specific hemodynamic and non-hemodynamic determinants of aortic root size in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res* 2009; 32: 956-961.
- 44- Egstrom G, Lind P, Wollmer P, et al. Lung Function and cardiovascular risk Relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002;106:2555-2560.

- 45- Maclay JD, et al. Cardiovascular disease in COPD: Mechanisms. *Chest* 2013; 143: 798-807.
- 46- Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac remodeling induced by smoking: concepts, relevance, and potential mechanisms. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11: 442-447.
- 47- Ma Z, Liu Y, Xu Y, Huang Y, et al. Impaired lung function is associated with increase carotid intima-media thickness in middle-aged and elderly Chinese. *Plos One* 8(2): e53153.doi:10.1371ournal.pone.0053153.
- 48- Aronson D, Roterman I, Yigla M, et al. Inverse association between pulmonary function and C- reactive protein in apparently healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 626-632.
- 49- Riediker M, Cascio WE, Griggs TR, Herbst MC, Bromberg PA, Neas L, Williams RW, Devlin RB. Particulate matter exposure in cars is associated with cardiovascular effects in healthy young men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 934–940.
- 50- van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, Mukae H, Terashima T, Fujii T, Qui D, Vincent R, Hogg JC. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 826-830.
- 51- Egstrom G, Lind P, Wollmer P, et al. Lung Function and cardiovascular risk Relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002; 106: 2555-2560.
- 52- James AL, Knuiman MW, Divitini ML, et al. Associations between white blood cell count, lung function, respiratory illness and mortality: the Busselton Health Study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1115–1119

53- Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1008-1011.

54-Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular disease. *J Hypertens* 2000; 18: 655-673.

55- Weiden MD, Naveed B, et al. Cardiovascular biomarkers predict susceptibility to lung injury in World Trade Center dust-exposed firefighters. *Eur Respir J* 2013; 41: 1023-1030.

56- Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-1519.

57- Siasos G, Tousoulis D, Kioufis S, et al. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: the impact of matrix metalloproteinases. *Curr Top Med Chem* 2012; 12: 1132-1148.

58- Navratilova Z, Zatloukal J, Kriegova E, Kolek V, Petrek M. Simultaneous up-regulation of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, 7, 8, 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1, 4 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012; 17: 1006-1012.

59- Castro MM, Tanus-Santos JE. Inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) as a potential strategy to ameliorate hypertension-induced cardiovascular alterations. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 335-343.

60- Lagente V, Boichot E. Role of matrix metalloproteinases in the inflammatory process of respiratory diseases. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 440-444.

.

61- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.

62- Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010; 362: 217-227.

63- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79–108.

64- Townsend EA, Miller VM, Prakash YS. Sex differences and sex steroids in lung health and disease. *Endocr Rev* 2012; 33: 1-47.

65- Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Left ventricular hypertrophy and heart failure in women. *J Hypertens Suppl* 2002; 20: S34-S38.

66- 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.

67- McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax* 2008; 63: 649-654.

68- Masiha S, Sundström J, Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 13-17.

69- Franz M, Berndt A, Altendorf-Hofmann A, Fiedler N, Richter P, Schumm J, et al. Serum levels of large tenascin-C variants, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in concentric versus eccentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11: 1057-1062.

70- Zile MR, Desantis SM, Baicu CF, Stroud RE, Thompson SB, McClure CD, et al. Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 246-256.