



TATIANA ALVES KIYOTA

IDADE PULMONAR ESTÁ RELACIONADA A ALTERAÇÕES  
ESTRUTURAIS CAROTÍDEAS EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS

*LUNG AGE IS RELATED TO CAROTID STRUCTURAL ALTERATIONS IN  
HYPERTENSIVE SUBJECTS*

CAMPINAS  
2014





UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Ciências Médicas

TATIANA ALVES KIYOTA

IDADE PULMONAR ESTÁ RELACIONADA A ALTERAÇÕES  
ESTRUTURAIS CAROTÍDEAS EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS

*LUNG AGE IS RELATED TO CAROTID STRUCTURAL ALTERATIONS 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 Mestra 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  
TATIANA ALVES KIYOTA, E ORIENTADA PELO  
PROF. DR. WILSON NADRUZ JÚNIOR.

Assinatura do Orientador

ERRATA

Onde Consta: Mestra em Clínica Médica  
na Área de Concentração em Clínica  
Médica

Constar: Mestra em Ciências na Área de  
Concentração em Clínica Médica

Profª. Drª. Rosana Teresa Onocko Campos  
Coordenadora da Comissão de Pós-Graduação  
PCM/UNICAMP  
Matrícula 28.581-4

CAMPINAS  
2014

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

Kiyota, Tatiana Alves, 1974-  
K658i Idade pulmonar está relacionada à alterações carotídeas em pacientes hipertensos / Tatiana Alves Kiyota. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

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

1. Artérias carótidas. 2. Espirometria. 3. Hipertensão. 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 age is related to carotid structural alterations in hypertensive subjects

**Palavras-chave em inglês:**

Carotid arteries

Spirometry

Hypertension

**Área de concentração:** Clínica Médica

**Titulação:** Mestra em Clínica Médica

**Banca examinadora:**

Wilson Nadruz Júnior [Orientador]

Luciano Ferreira Drager

Simone Appenzeller

**Data de defesa:** 11-07-2014

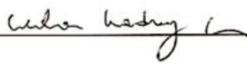
**Programa de Pós-Graduação:** Clínica Médica

**BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

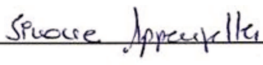
TATIANA ALVES KIYOTA

ORIENTADOR: PROF. DR. WILSON NADRUZ JUNIOR

**MEMBROS:**

1. PROF. DR. WILSON NADRUZ JUNIOR 

2. PROF. DR. LUCIANO FERREIRA DRAGER 

3. PROF. DR. SIMONE APPENZELLER 

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 a todos que contribuíram de forma direta ou indireta com meu aprendizado. Dedico a minha família, aos meus professores e a todos os pacientes e alunos que muito enriquecem meu conhecimento.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelas oportunidades, desafios e recompensas que a vida me proporcionou.

Ao meu pai Érico, meu grande guia, meu cérebro e à minha mãe Elizabeth, meu coração, ambos verdadeiros exemplos de vida e responsáveis diretos pela pessoa que sou hoje.

Aos meus irmãos Marcel e Melissa, sempre presentes e fundamentais na minha vida.

Ao Paulo, minha maior inspiração, a razão da minha existência e a pessoa que me incentiva a nunca parar.

Aos demais familiares pela força e pela torcida para que tudo dê certo.

Expresso especial carinho e profundo agradecimento ao José Alexandre, ao Roberto e ao Alexandre que participaram e muito contribuíram com o nosso trabalho.

E por fim, palavras são poucas e incapazes para verdadeiramente agradecer ao Wilson, nosso colega e amigo, que apostou, confiou e se dedicou com paciência e competência no papel de orientador, para que eu vencesse mais este desafio. Sou apenas mais uma entre tantas outras pessoas já auxiliadas por ele e carrego eternamente comigo um sentimento de respeito e gratidão pela pessoa que ele é.

*“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”*

*Albert Einstein*



## RESUMO

Pacientes hipertensos exibem aumento do risco para desenvolvimento de eventos cardiovasculares e redução da função pulmonar quando comparados com a população geral. Contudo, ainda não está claro se esta associação se origina da coexistência de doenças altamente prevalentes ou de ações diretas ou indiretas de mecanismos fisiopatológicos em comum. Este estudo investigou a associação entre características das artérias carótidas e função pulmonar em hipertensos não fumantes com função pulmonar supostamente normal. Pacientes hipertensos (n=67) foram avaliados transversalmente por análises clínicas, hemodinâmicas, laboratoriais e ultrassom de carótidas. A capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e no sexto segundo (VEF6) e a idade pulmonar foram medidos por espirometria. Os indivíduos com anormalidades ventilatórias de acordo com o consenso da *American Thoracic Society/ European Respiratory Society* foram excluídos. Análises bivariadas mostraram que a idade pulmonar e o percentual do previsto para parâmetros espirométricos correlacionaram-se com espessura íntima-média, diâmetro e rigidez da artéria carótida comum. Níveis séricos de Proteína C-reativa e metaloproteinases 2 e 9 não influenciaram esta relação. Na análise de regressão tipo *stepwise*, a idade pulmonar foi o parâmetro espirométrico que exibiu os coeficientes de regressão mais significativos com as características carotídeas. Em conclusão, o declínio da função pulmonar, particularmente quando avaliado pela idade pulmonar, está independentemente associado com alterações estruturais carotídeas em indivíduos hipertensos não fumantes com função pulmonar supostamente normal.

## **ABSTRACT**

Hypertensive patients exhibit higher cardiovascular risk and reduced lung function compared to the general population. Whether this association stems from the coexistence of two highly prevalent diseases or from direct or indirect links of pathophysiological mechanisms is presently unclear. This study investigated the association between lung function and carotid features in non-smoking hypertensive subjects with supposed normal lung function. Hypertensive patients (n=67) were cross-sectionally evaluated by clinical, hemodynamic, laboratory and carotid ultrasound analysis. Forced vital capacity, forced expired volume in 1s and in 6s and lung age were estimated by spirometry. Subjects with ventilatory abnormalities according to current guidelines were excluded. Bivariate analysis showed that lung age and the percentage of predicted spirometric parameters correlated with common carotid intima-media thickness, diameter and stiffness. C-reactive protein and matrix-metalloproteinases-2/9 levels did not influence this relationship. At stepwise regression analyses, lung age was the spirometric parameter exhibiting the most significant regression coefficients with carotid features. In conclusion, decline in lung function, particularly when assessed by lung age, is independently associated with carotid structural alterations in non-smoking hypertensive subjects with supposed normal lung function.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

CVF – Capacidade vital forçada

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

EIM – Espessura íntima-média

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

MMP – Metaloproteinase de matriz

PCR – Proteína C-reativa

VEF1 – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF6 – Volume expiratório forçado no sexto segundo

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	vii
<b>RESUMO</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	x
<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	13
1.1- FUNÇÃO PULMONAR REDUZIDA E DOENÇA CARDIOVASCULAR.....	14
1.2- INTERAÇÃO ENTRE OS SISTEMAS RESPIRATÓRIO E CARDIOVASCULAR.....	15
1.3- ESPIROMETRIA.....	18
1.4- IDADE PULMONAR.....	19
1.5- ULTRASSOM DE CARÓTIDAS.....	19
1.6- JUSTIFICATIVA.....	21
<b>II- OBJETIVOS</b> .....	22
<b>III- MÉTODOS E RESULTADOS</b> .....	23
<b>IV- DISCUSSÃO</b> .....	46
<b>V- CONCLUSÃO</b> .....	50
<b>VI- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	51

## 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).

A despeito das estratégias atualmente utilizadas na redução da doença cardiovascular, a doença coronariana continua sendo uma importante causa de mortalidade no mundo. Estratégias preventivas utilizam avaliações de risco com o intuito de identificar aqueles que mais se beneficiarão de intervenções médicas para redução de eventos cardíacos. Fatores de risco cardiovasculares bem estabelecidos como idade avançada, sexo masculino, cigarro, HAS e hipercolesterolemia não explicam completamente a elevada incidência de doença coronariana na população (7). Neste contexto, outros fatores não conhecidos podem também contribuir para o aumento deste risco.

### 1.1. Função pulmonar reduzida e doença cardiovascular

Estudos prévios mostraram que a redução da função pulmonar pode ser um preditor significativo de doença cardiovascular incluindo mortalidade (8,9,10). Tais estudos mostram também que indivíduos com pior função pulmonar, especialmente com baixa capacidade vital forçada (CVF), têm alto risco de desenvolver eventos coronarianos (11), insuficiência cardíaca (12), acidente vascular cerebral (13) e HAS (14).

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 independente de idade, sexo e história de tabagismo (15). Vários estudos populacionais também demonstraram 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 (15-19). Além disso, mesmo uma discreta diminuição do VEF1 está associada a um substancial aumento nas mortes coronarianas (15). Por outro lado, sabe-se também que o declínio anual do VEF1 independente do seu valor basal está relacionado a maior mortalidade cardiovascular (19).

Diversas evidências têm sugerido que pior função pulmonar pode estar relacionada ao desenvolvimento de maior carga aterosclerótica, fornecendo um substrato para explicar a associação entre doenças cardiovasculares e alterações pulmonares. Zureik e cols. demonstraram associação entre baixo *peak flow* e desenvolvimento de placas ateroscleróticas em carótidas de idosos, sugerindo que avaliação da função pulmonar poderia ajudar na identificação de pacientes com alto risco de desenvolver aterosclerose e doença coronariana (20). Já os dados derivados do *Atherosclerosis Risk in Communities Study* permitiram concluir que indivíduos com maior espessura intima-média (EIM) carotídea, uma medida de aterosclerose subclínica, tendem a ter menores valores de VEF1 (21). Além disto, dados do *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*

revelaram que a presença de um padrão obstrutivo na espirometria e de enfisema está independentemente associada à aterosclerose subclínica em artérias carótidas (22).

Sparrow e cols. realizaram um estudo prospectivo por 10 anos com objetivo de avaliar se a função pulmonar teria papel na avaliação de risco futuro de desenvolvimento de HAS (14). 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 a um 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 (14). Por outro lado, um estudo transversal mostrou uma relação inversa entre função pulmonar e pressão arterial, especialmente em mulheres (9). 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.

## **1.2. 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, porém o mecanismo mais adequado permanece incerto. 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 prevalência de doenças cardiovasculares (15). Contudo, mesmo após ajuste por idade, observa-se uma relação significativa entre função pulmonar reduzida e marcadores de doenças cardiovasculares (15, 20, 21, 22).

Outro possível fator em comum seria o tabagismo, o qual é um fator de risco consagrado para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doenças cardiovasculares. Entretanto, a relação entre alterações pulmonares e doenças cardiovasculares também tem sido descrita em indivíduos não fumantes. Por exemplo, Ma et al. avaliaram a relação entre função pulmonar e EIM carotídea em 6423 indivíduos sem doença pulmonar e observaram que a associação entre CVF, VEF1 e EIM nos não fumantes da população estudada, permaneceu com significância estatística (23). Assim, é possível sugerir que o tabagismo não é o mecanismo subjacente que explica da 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 gases e partículas (24). A participação do pulmão na ativação de inflamação sistêmica se deve à existência local de um grande número de macrófagos que iniciam a ativação de mediadores inflamatórios e citocinas (25,26). 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 (27,28,29). Por outro lado, Aronson e cols. encontraram uma relação linear inversa entre PCR e medidas de função pulmonar em indivíduos sem doença pulmonar e não fumantes (24), indicando que a inflamação sistêmica pode estar associada a alterações precoces na função pulmonar, mesmo na ausência de doença pulmonar evidente (24). Como a inflamação tem um papel reconhecido na fisiopatogênese da aterosclerose (30), pode-se especular que ela possa ser o fator que causal explique a relação entre declínio da função pulmonar e doenças cardiovasculares.

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 (31). 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 apolipoproteína 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 (31). 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) (32-33). 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 (32).

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 doenças cardiovasculares como aterosclerose, isquemia, infarto agudo do miocárdio e hipertensão,

mas também participam do processo de remodelamento pulmonar (34,35,36,37,38). Neste contexto, tem-se demonstrado uma relevante correlação entre atividade/expressão plasmática de metaloproteinases e carga aterosclerótica e presença de DPOC (32,33).

### 1.3. 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 um treinamento adequado para a realização e interpretação dos dados. As medidas espirométricas incluem o VEF1, a CVF, que é a quantidade máxima de ar capaz de ser exalada durante uma expiração forçada, a 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) (39).

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 (39).

#### **1.4. Idade pulmonar**

O conceito de idade pulmonar foi desenvolvido em 1985 por Morris e Temple como uma forma de tornar o entendimento das alterações espirométricas mais fácil para o paciente tabagista que havia sido aconselhado a interromper o fumo (40). Em 2008 Parker e cols. avaliaram o impacto em tornar conhecida a idade pulmonar como forma de incentivo na cessação do tabagismo (41). Em suas análises, ficou comprovado que dizer ao paciente sua idade pulmonar melhora o seu empenho em parar de fumar (41).

O cálculo da idade pulmonar é feito automaticamente pelos espirômetros modernos e utiliza o VEF1 obtido pelo paciente e a altura como parâmetros. As fórmulas classicamente utilizadas são as seguintes:

Homens:  $2,870 \times \text{altura (em polegadas)} - (31,250 \times \text{VEF1 em litros}) - 39,375$

Mulheres:  $3,560 \times \text{altura (em polegadas)} - (40,000 \times \text{VEF1 em litros}) - 77,280$

Pouco se sabe sobre o valor diagnóstico e prognóstico da idade pulmonar em indivíduos com espirometria normal. Contudo, estudos prévios sugeriram que esta medida pode ser um marcador de alterações funcionais pulmonares, mesmo na ausência de doenças pulmonares conhecidas (42). Por outro lado, um estudo japonês mostrou que a idade pulmonar se associou com medidas de rigidez arterial (43), sugerindo que a idade pulmonar pode ser um marcador também de remodelamento vascular.

#### **1.5. O Ultrassom de carótidas**

A avaliação ultrassonográfica vascular tem sido utilizada para a detecção de lesões vasculares subclínicas (44). A presença de dano vascular subclínico, especialmente em indivíduos assintomáticos, pode identificar pacientes mais vulneráveis e ajudar na

implementação de estratégias de prevenção cardiovascular. Além disso, a ultrassonografia vascular é um exame seguro, relativamente barato em comparação a outros exames radiológicos, indolor e não expõe o paciente à radiação (45).

Uma das artérias mais estudadas por meio de ultrassonografia vascular é a artéria carótida. A carótida é utilizada devido ao seu fácil acesso, por ser relacionada a acidentes vasculares cerebrais e pela sua reprodutibilidade (45). Neste sentido, diversas características carotídeas morfológicas e hemodinâmicas têm sido estudadas como marcadores ou preditores de risco cardiovascular, tais como a EIM, o diâmetro, o índice de resistividade e medidas de rigidez/elasticidade.

A EIM é definida como a distância entre a interface lúmen-íntima até a interface média-adventícia da parede da artéria. Há uma forte correlação entre a EIM e a soma da espessura das camadas íntima e média da artéria carótida em estudos anátomo-patológicos (46). Sob esta perspectiva, a EIM da parede da artéria carótida é considerada uma medida de aterosclerose subclínica. De maneira geral, a EIM é a medida carotídea mais estudada e a mais utilizada na prática clínica e tem sido considerada um bom preditor de eventos cardiovasculares (47).

O aumento do diâmetro da carótida está associado à aterogênese e à maior incidência futura de eventos cardiovasculares (48,49). Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar o aumento do diâmetro carotídeo como manifestação de doença vascular. Por exemplo, o aumento do diâmetro pode ser uma forma de adaptação para compensar o volume acrescido pela placa aterosclerótica na parede arterial, preservando assim o lúmen do vaso. Por outro lado, a dilatação carotídea também pode ocorrer como resultado de alterações nas camadas elásticas da artéria induzidas por fatores de risco cardiovascular (48,49).

Outro parâmetro a ser considerado é o índice de resistividade, que é uma medida hemodinâmica derivada da razão entre o fluxo sanguíneo diastólico e sistólico na artéria

carótida. Aumentos no índice de resistividade da artéria carótida refletem menor elasticidade arterial e maior resistência vascular do território por ela irrigado (50). Há uma clara correlação entre o aumento do índice de resistividade carotídeo e fatores de risco para aterosclerose e suas manifestações (51). Além disso, em 2006, Staub e cols. demonstraram que o índice de resistividade da artéria carótida interna também é preditor de morbi-mortalidade cardiovascular, e é comparável à já bem estabelecida EIM (50).

As diretrizes atuais têm sugerido que o aumento da rigidez arterial é um marcador de remodelamento vascular, sendo um bom preditor de risco, especialmente em hipertensos (8). A rigidez e a elasticidade da artéria carótida podem ser mensuradas em seres humanos, por meio de formulas que combinam medidas de diâmetro carotídeo e aferições concomitantes de pressão arterial. Neste sentido, podem ser calculados o Índice de Rigidez (que afere a rigidez arterial de maneira relativamente independente da pressão arterial) e a Complacência Arterial (que afere a capacidade das artérias de ser expandir em resposta à pressão de pulso) (52).

## **1.6. Justificativa**

Indivíduos hipertensos estão predispostos a uma maior incidência de eventos cardiovasculares e apresentam um 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 hemodinâmicas e estruturais carotídeas mesmo na ausência de doença pulmonar ou tabagismo em indivíduos hipertensos.

## **II. OBJETIVOS**

O objetivo deste estudo é avaliar a relação entre parâmetros espirométricos e variáveis hemodinâmicas/estruturais carotídeas em pacientes hipertensos, não-tabagistas e sem alterações ventilatórias obstrutivas ou restritivas à espirometria.

### **III. MÉTODOS E RESULTADOS**

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

**“Lung age is related to carotid structural alterations in hypertensive subjects”.**

This is a License Agreement between Wilson Nadruz Jr. ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

Supplier	Elsevier Limited The Boulevard,Langford Lane Kidlington,Oxford,OX5 1GB,UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Wilson Nadruz Jr.
Customer address	Department of Internal Medicine Campinas, SP 13081-970
License number	3443570865310
License date	Aug 07, 2014
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Journal of the American Society of Hypertension
Licensed content title	Lung age is related to carotid structural alterations in hypertensive subjects
Licensed content author	Tatiana A. Kiyota,Paulo R. Mendes,José A. Cipolli,Roberto Schreiber,Layde R. Paim,Vera R. Bellinazzi,José R. Matos-Souza,Andrei C. Sposito,Wilson Nadruz
Licensed content date	June 2014
Licensed content volume number	8
Licensed content issue number	6
Number of pages	7
Start Page	381
End Page	387
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	full article
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Languages	Portuguese
Title of your thesis/dissertation	Idade pulmonar está relacionada a alterações estruturais das artérias carótidas em indivíduos hipertensos



Expected completion date Aug 2014

Estimated size (number of pages)

Elsevier VAT number GB 494 6272 12

Permissions price 0.00 USD

VAT/Local Sales Tax 0.00 USD / 0.00 GBP

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

## **Lung age is related to carotid structural alterations in hypertensive subjects**

**Short title:** Lung age, carotid artery and hypertension

Tatiana A. Kiyota, MD\*; Paulo R. Mendes, 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, State University of Campinas, São Paulo, Brazil.

**Funding:** This work was supported by grants from FAPESP (2010/16252-0) and CNPq (476909/2012-0 and 304245/2013-5), Brazil.

**Word Count:** 2334

**Number of Tables / Figures:** 4 / 0

**Conflicts of Interest:** None

Address for correspondence:

Wilson Nadruz Junior, MD, Ph.D.  
Department of Internal Medicine  
School of Medical Sciences,  
State University of Campinas  
Cidade Universitária "Zeferino Vaz"  
13081-970 Campinas, SP. Brasil.  
Phone/FAX: (55) (19) 3521 7836  
E-Mail: wilnj@fcm.unicamp.br

## **Abstract**

**Background:** Hypertensive patients exhibit higher cardiovascular risk and reduced lung function compared to the general population. Whether this association stems from the coexistence of two highly prevalent diseases or from direct or indirect links of pathophysiological mechanisms is presently unclear. This study investigated the association between lung function and carotid features in non-smoking hypertensive subjects with supposed normal lung function. **Methods and Results:** Hypertensive patients (n=67) were cross-sectionally evaluated by clinical, hemodynamic, laboratory and carotid ultrasound analysis. Forced vital capacity, forced expired volume in 1s and in 6s and lung age were estimated by spirometry. Subjects with ventilatory abnormalities according to current guidelines were excluded. Bivariate analysis showed that lung age and the percentage of predicted spirometric parameters correlated with common carotid intima-media thickness, diameter and stiffness. C-reactive protein and matrix-metalloproteinases-2/9 levels did not influence this relationship. At stepwise regression analyses, lung age was the spirometric parameter exhibiting the most significant regression coefficients with carotid features. **Conclusions:** Decline in lung function, particularly when assessed by lung age, is independently associated with carotid structural alterations in non-smoking hypertensive subjects with supposed normal lung function.

**Keywords:** carotid, lung age, spirometry, systemic hypertension.

## Introduction

Hypertensive patients are predisposed to a higher rate of cardiovascular events (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 diseases or from direct or indirect links of pathophysiological mechanisms is presently unclear.

Several studies have associated severe pulmonary dysfunction with increased subclinical atherosclerosis (4-8). Although smoking is certainly one of the links between the atherosclerosis and pulmonary changes, a similar association has been reported in nonsmokers suggesting the existence of additional players (9, 10). Chronic pulmonary disease may by itself contribute to atherogenesis via persistent inflammatory stimuli (3). Indeed, increased oxidative stress, systemic inflammatory response and activation of matrix metalloproteinases (MMPs) are strongly related to both chronic pulmonary disease and atherogenesis (3, 11-13). Hypothetically, ventilatory dysfunction may equally be associated with both systemic hypertension and atherogenesis via intermittent hypoxemia and sympathetic overflow (14, 15). Hitherto, however, it remains unknown whether lung function is associated with vascular remodeling even in the absence of chronic lung disease and smoking.

In this context, this study evaluated the relationship between spirometric parameters and carotid structural/hemodynamic variables in non-smoking hypertensive subjects without obstructive or restrictive ventilatory alterations.

## Methods

**Study subjects.** Sixty-seven consecutive hypertensive patients followed in a university hospital outpatient clinic were cross-sectionally evaluated by clinical, laboratory, spirometric and carotid ultrasound analysis. Exclusion criteria were current smoking, age under 18 years, neoplastic or lung disease and identifiable causes of secondary

hypertension. Subjects with forced expired volume in 1s (FEV1)/vital capacity or forced vital capacity below the 5th percentiles of their relevant predicted values, and therefore considered to exhibit ventilatory abnormalities (16), were also excluded. 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. Fasting blood total cholesterol, lipid fractions, glucose and C-reactive protein levels were measured using standard laboratory techniques (17). Hypertension was defined as systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg or current antihypertensive medication use. Diabetes mellitus was diagnosed if fasting blood glucose was  $\geq 126$  mg/dL or when participants were taking hypoglycemic medications (18).

**Systemic Hemodynamic Data.** Blood pressure and heart rate were measured using a validated digital oscillometric device (HEM-705CP; Omron Healthcare, Japan). Systolic volume was generated from Doppler interrogation of transaortic flow at the aortic annular level and aortic cross-sectional area using a Vivid 3 Pro apparatus (General Electric, USA) equipped with a 2.5-MHz transducer (19). Cardiac output was calculated as: systolic volume X cardiac frequency, while peripheral vascular resistance was calculated as: mean blood pressure/cardiac output.

**Carotid analysis.** Carotid ultrasonography was performed by a single physician using a Vivid 3 Pro apparatus equipped with a 10-MHz linear-array transducer (20, 21). A region 2 cm proximal to the carotid bifurcation was identified, and the intima-media thickness (IMT) of the far wall was evaluated as the distance between the lumen–intima interface and the

media–adventitia interface. All measurements were made using an automatic border recognizer (Vivid 3 Pro IMT software analyzer). End-diastolic and peak-systolic internal common carotid artery diameters were obtained by continuous tracing of 3 cycles and averaged. The resistive index of internal carotid artery was calculated as follows:  $1 - [\text{minimum diastolic velocity}/\text{maximum systolic velocity}]$ . All measurements were obtained as the average from both right and left arteries measurements. Carotid ultrasound and concomitant brachial blood pressure measurements were used to calculate artery compliance and stiffness index. Artery compliance measures the ability of the arteries to expand as a response to pulse pressure caused by cardiac contraction and relaxation and was calculated as:  $([\text{systolic diameter} - \text{diastolic diameter}]/\text{diastolic diameter})/(\text{systolic blood pressure} - \text{diastolic blood pressure})$ . Stiffness index is considered to be relatively independent of blood pressure and was calculated as:  $(\text{systolic blood pressure}/\text{diastolic blood pressure})/([\text{systolic diameter} - \text{diastolic diameter}]/\text{diastolic diameter})$  (20). Intraobserver and interobserver carotid IMT and diameters variabilities were <5%

***Spirometry.*** Spirometry was conducted in accordance with American Thoracic Society/European Respiratory Society guidelines (16) using a MicroLoop device (Micro Direct, USA) by one investigator. Spirometric analysis estimated the following variables: vital capacity, forced vital capacity, FEV1 and forced expired volume in 6s (FEV6) as well as the percentage of their predicted values. Lung age was estimated as previously reported (22). The formulas used to calculate lung age were:  $2.87 \times \text{height (in inches)} - (31.25 \times \text{observed FEV1 in liters}) - 39.375$  for men, and  $3.56 \times \text{height (in inches)} - (40.00 \times \text{observed FEV1 in liters}) - 77.280$  for women.

***Gelatin Zymography.*** Gelatin zymography for assaying MMP-2 and MMP-9 activity was carried out as previously described (20). 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 distained 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 67 participants was considered suitable considering values of alpha error=0.05, beta error=0.8 and  $r=0.30$ . 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. General linear model adjusted for gender was used to compare spirometric variables between never-smokers and former smokers. Stepwise regression analysis evaluated the independent predictors of carotid parameters. Variables that exhibited significant correlation coefficients with carotid features at bivariate analysis were included as independent variables in regression models. Given the high collinearity among the spirometric parameters, only one spirometric variable was included at a time in each regression model. Age was included as a confounding factor in all regression models, while prior smoking history was included as an independent variable in regression models that analyzed the whole sample. A  $p$ -value  $<0.05$  was considered significant.

## Results

Clinical and laboratory characteristics of enrolled subjects are presented in Table 1, while carotid and spirometric features are shown in Table 2. Results of bivariate analysis between spirometric and carotid variables are presented in Table 3. Percentage of predicted spirometric parameters and lung age showed significant correlation with carotid IMT, diameter, artery compliance and stiffness index. Conversely, absolute values of FEV1,

FEV6, vital capacity and forced vital capacity did not correlate with carotid variables except for a weak relationship of carotid IMT with force vital capacity, FEV1 and FEV6 (all  $r < 0.28$ ;  $p < 0.05$ ). Furthermore, internal carotid resistive index did not exhibit significant correlation with any spirometric parameter.

To identify potential confounding variables, bivariate correlation analysis between carotid parameters and clinical/laboratory features of the studied subjects was performed. Carotid IMT correlated with age ( $r = 0.43$ ;  $p < 0.001$ ), systolic blood pressure ( $r = 0.31$ ;  $p < 0.05$ ) and neck circumference ( $r = 0.25$ ;  $p < 0.05$ ); diastolic diameter correlated with systolic blood pressure ( $r = 0.37$ ;  $p < 0.01$ ), neck circumference ( $r = 0.30$ ;  $p < 0.05$ ), angiotensin-converting-enzyme inhibitors/angiotensin-receptor blockers use ( $r = 0.26$ ;  $p < 0.05$ ) and beta-blockers use ( $r = 0.25$ ;  $p < 0.05$ ); artery compliance correlated with calcium-channel-blockers use ( $r = -0.34$ ;  $p < 0.01$ ) and systolic blood pressure ( $r = -0.27$ ;  $p < 0.05$ ); and stiffness index correlated with calcium-channel-blockers use ( $r = 0.26$ ;  $p < 0.05$ ) and statins use ( $r = 0.25$ ;  $p < 0.05$ ).

Stepwise regression analysis evaluated whether spirometric parameters were independently related to carotid features (Table 4). Given the high collinearity among the lung variables, only one spirometric parameter was included at a time in each regression model. Noticeably, lung age was the spirometric variable that exhibited the most significant regression coefficients with common carotid IMT, diameter, artery compliance and stiffness index, when compared to other spirometric variables, namely % of predicted FEV6, % of predicted FEV1 and % of predicted forced vital capacity.

We also evaluated whether C-reactive protein, MMP-2 and MMP-9 levels correlated with lung parameters, but these variables exhibited no significant correlation with any spirometric parameter at bivariate analysis. Never-smokers ( $n = 42$ ) had no differences in spirometric parameters in comparison with former smokers ( $n = 25$ ), after adjusting for gender. In addition, stepwise regression analysis also showed independent



associations between lung age and carotid IMT, diameter and stiffness index after adjustment for potential confounding factors in never-smokers (data not shown).

## **Discussion**

In the present report, we investigated the relationship between spirometric parameters and carotid structural and hemodynamic features in a sample of non-smoking hypertensive patients without significant ventilatory abnormalities according to current guidelines. Our data revealed that mild pulmonary changes, globally estimated by lung age, were directly associated with carotid IMT, diameter and stiffness index and inversely related to artery compliance. Overall, these associations point toward lung age as a potential marker of vascular remodeling and indicate that lung and vascular remodeling might share common pathophysiological mechanisms in hypertensive subjects with supposed normal lung function.

Severe lung dysfunction has been related to subclinical atherosclerosis in general populations. For instance, the British Regional Heart (4), ARIC (7) and MESA (8) studies showed an independent association between FEV1 and carotid atherosclerosis, indicating that obstructive ventilatory defects are preferentially related to atherogenesis. In the present report, results of regression analysis revealed that lung age was the spirometric variable exhibiting the most significant association with carotid IMT in non-smoking hypertensive individuals without ventilatory abnormalities. Furthermore, lung age was also independently related to increased stiffness and reduced compliance of carotid arteries. These latter findings are in accordance with results from a recent report that demonstrated a positive relationship between lung age and arterial stiffness evaluated by the cardio-ankle vascular index in Japanese hypertensive subjects (23). Nevertheless, it must be acknowledged that in that aforementioned paper, subjects with abnormal lung function and current smokers were also included in the analysis, which differs from our protocol. In

general, the present results indicate that the association between lung function and carotid structural parameters might be a continuous process in hypertensive subjects, even when lung functional changes are not considered clinically significant according to current guidelines (16).

Some mechanisms have been proposed to explain the association between decreased lung function and increased cardiovascular risk, such as smoking and low-grade inflammation. Smoking is a recognized cause of atherosclerosis, vascular remodeling and chronic obstructive pulmonary disease and previous studies showed a relationship between impaired lung function and higher cardiovascular risk only in smokers (5). However, the mechanisms that underlie this association are unlikely to be entirely due to smoking, given the presence of the relationship among non-smokers (9, 10). Likewise, our sample of non-smokers and never-smokers showed an independent association between lung age and carotid features, strengthening the notion that alternative mechanisms play a role in this regard. Conversely, the link between increased cardiovascular disease and obstructive pulmonary disease may be also mediated by persistent low-grade systemic inflammation, as indicated by elevated levels of C-reactive protein observed in patients with chronic obstructive pulmonary disease (11). Increased C-reactive protein levels, in turn, are assumed to play a causal role in atherosclerosis and vascular remodeling (24). In addition, C-reactive protein has been considered the best inflammatory marker in order to predict carotid atherosclerosis (25). In our sample, however, C-reactive protein levels did not show a significant relationship with spirometric variables or carotid features. Although we did not measure other markers of inflammatory status, these findings suggest that low-grade inflammation might not be a major link between lung age and vascular remodeling in our sample.

MMPs are proteolytic enzymes that degrade extracellular matrix and are involved in the development of chronic pulmonary obstructive disease, dilatation and stiffness of blood

vessels and atherosclerosis (12, 20, 26). Based on their primary structure and substrate specificity, MMPs can be classified into five groups, among which, the gelatinases (MMP-2 and -9) are known to play a role in either vascular or lung remodeling (27-29). In the present report, we evaluated the plasmatic expression of MMP-2 and MMP-9, but no correlation between lung age/carotid features and expression of MMPs was detected. It must be acknowledged, however, that these findings do not exclude a role of MMPs as common mediators of vascular and lung remodeling, since there are other MMPs that may modulate vascular and lung remodeling (12, 26), which were not evaluated in the present study.

The concept of lung age was proposed by Morris and Temple in order to conquer the difficulty existing in the raw results of spirometric measurements (22). This method has greatly contributed toward providing incentive to abstain from smoking and has allowed several groups of investigators to estimate the lung age of patients suffering from varied pathological pulmonary conditions (30). Nevertheless, very little is known about the relationship between lung age and cardiovascular alterations. To our knowledge, only one study has previously addressed this issue, by showing an association between lung age and arterial stiffness in Japanese hypertensive subjects (23). Therefore, our study provide novel evidence that lung age is independently associated with carotid IMT, diameter and stiffness, which might expand the use of this lung parameter as a potential marker of atherosclerosis and vascular remodeling in hypertensive patients. Furthermore, all regression models were adjusted for age, thus indicating that this latter variable *per se* was not responsible for the observed relations. However, prospective studies are necessary to assess the value of lung age as a predictor of cardiovascular events.

A potential limitation of our study was that the majority of patients were using antihypertensive medications, which might be a confounding factor in the analysis. However, we diminished this potential bias by considering in multivariate models the

presence of antihypertensive medications that correlated with studied variables in bivariate analysis. In addition, the cross-sectional design may limit our ability to infer a causal relationship between lung age and carotid structural alterations.

In conclusion, the present data showed that increased lung age is associated with carotid atherosclerosis and stiffness in hypertensive individuals without ventilatory abnormalities. This finding raises the possibility of a mechanistic interaction between lung and arterial remodeling in subjects with systemic hypertension.

## References

- 1) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903-1913.
- 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) Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841-850.

- 5) Engström G, Hedblad B, Valind S, Janzon L. Asymptomatic leg and carotid atherosclerosis in smokers is related to degree of ventilatory capacity: longitudinal and cross-sectional results from 'Men born in 1914', Sweden. *Atherosclerosis* 2001 ;155 :237-243.
- 6) Zureik M, Kauffmann F, Touboul PJ, Courbon D, Ducimetière P. Association between peak expiratory flow and the development of carotid atherosclerotic plaques. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1669-1676.
- 7) Schroeder EB, Welch VL, Evans GW, Heiss G. Impaired lung function and subclinical atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis* 2005; 180: 367-373.
- 8) Barr RG, Ahmed FS, Carr JJ, Hoffman EA, Jiang R, Kawut SM, et al. Subclinical atherosclerosis, airflow obstruction and emphysema: the MESA Lung Study. *Eur Respir J* 2012; 39: 846-854.
- 9) 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.
- 10) Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; 313:711-715.
- 11) 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.

- 12) Siasos G, Tousoulis D, Kioufis S, Oikonomou E, Siasou Z, Limperi M, et al. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: the impact of matrix metalloproteinases. *Curr Top Med Chem*. 2012; 12: 1132-1148.
- 13) 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.
- 14) Prieto-Lloret J, Donnelly DF, Rico AJ, Moratalla R, González C, Rigual RJ. Hypoxia transduction by carotid body chemoreceptors in mice lacking dopamine D(2) receptors. *J Appl Physiol*. 2007; 103: 1269-1275.
- 15) Hultén LM, Levin M. The role of hypoxia in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20:409-414.
- 16) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-968.
- 17) 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.
- 18) Executive Summary: The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;**285**:2486–2497.
- 19) 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.

- 20) 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.
- 21) Cipolli JA, Ferreira-Sae MC, Martins RP, Pio-Magalhães JA, Bellinazzi VR, Matos-Souza JR, et al. Relationship between serum uric acid and internal carotid resistive index in hypertensive women: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12: 52.
- 22) Morris JF, Temple W. Spirometric "lung age" estimation for motivating smoking cessation. *Prev Med.* 1985; 14: 655-662.
- 23) Masugata H, Senda S, Okada H, Murao K, Inukai M, Himoto T, et al. Association between arterial stiffness and pulmonary function in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2012; 35: 388-392.
- 24) Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 1386-1392.
- 25) Baldassarre D, De Jong A, Amato M, Werba JP, Castelnuovo S, Frigerio B, et al. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Ann Med* 2008; 40: 21-44.
- 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) 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.

28) Chen Y, Chen P, Hanaoka M, Droma Y, Kubo K. Enhanced levels of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-2 correlate with the severity of airflow limitation in stable COPD. *Respirology* 2008; 13: 1014-1021.

29) Brajer B, Batura-Gabryel H, Nowicka A, Kuznar-Kaminska B, Szczepanik A. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59: 145-152.

30) Yamaguchi K, Omori H, Onoue A, Katoh T, Ogata Y, Kawashima H, et al. Novel regression equations predicting lung age from varied spirometric parameters. *Respir Physiol Neurobiol* 2012;183:108-114.



**Table 1.** Clinical, hemodynamic and laboratory features of hypertensive patients.

Variable	n=67
Age, years	58.7±1.6
Male gender, %	36
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	32.6±0.7
Waist circumference, cm	102.7±1.4
Neck circumference, cm	39.0±0.5
Systolic blood pressure, mmHg	139.7±2.7
Diastolic blood pressure, mmHg	80.2±2.2
Heart rate, b.p.m.	69.5±1.6
Cardiac output (L/min)	5.3±0.2
Peripheral vascular resistance (dynes x s x cm <sup>-5</sup> )	1564±53
Diabetes mellitus, %	30
Never-smokers, %	63
Low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	112.9±4.8
High-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	51.7±2.2
Triglycerides, mg/dL	133 (75)
Fasting blood glucose, mg/dL	98 (29)
Log C-reactive protein, mg/dL	-0.61±0.06

Matrix metalloproteinase-2, U/L (n=49)	0.43±0.11
Matrix metalloproteinase-9, U/L (n=49)	0.89±0.06
Diuretics, %	81
Beta-blockers, %	49
Calcium-channel-blockers, %	57
ACEI or ARB, %	87
Statins, %	57

---

**Legend:** ACEI or ARB – angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers.

**Table 2.** Carotid and spirometric features of hypertensive patients

Variable	n=67
<i>Common carotid features</i>	
Intima-media thickness, mm	0.69±0.02
Diastolic diameter, mm	5.45±0.09
Systolic diameter, mm	6.18±0.10
Artery Compliance, %/10mmHg	2.37±0.12
Stiffness Index	4.85±0.27
Internal carotid resistive index	0.66±0.01
<i>Spirometric features</i>	
Vital capacity, L	2.93±0.10
% of predicted vital capacity	86.6±1.4
Forced vital capacity, L	3.00±0.09
% of predicted forced vital capacity	88.9±1.2
Forced expiratory volume in 1s, L	2.44±0.08
% of predicted forced expiratory volume in 1s	90.2±1.4
Forced expiratory volume in 6s, L	2.96±0.09
% of predicted forced expiratory volume in 6s	88.3±1.2
Lung age, years	69.8±1.7

**Table 3.** Bivariate correlation analysis between spirometric parameters and common carotid features in the whole sample.

Variable	Common carotid features			
	Intima-media thickness	Diastolic diameter	Artery compliance	Stiffness index
% of predicted VC	-0.28*	-0.11	0.25*	-0.18
% of predicted FVC	-0.48‡	-0.31*	0.31*	-0.23
% of predicted FEV in 1s	-0.37†	-0.35†	0.33†	-0.25*
% of predicted FEV in 6s	-0.44‡	-0.30*	0.31*	-0.21
Lung age	0.56‡	0.38†	-0.36†	0.35†

**Legend.** VC – vital capacity; FVC – forced vital capacity; FEV - forced expiratory volume;

\*p<0.05; †p<0.01 and ‡p<0.001.

**Table 4.** Linear regression coefficients (*Beta*) between selected spirometric parameters and common carotid features in the whole sample.

Variable	Dependent variables			
	Intima-media thickness (Model 1)	Diastolic diameter (Model 2)	Artery compliance (Model 3)	Stiffness index (Model 4)
% of predicted FVC	-0.365 <sup>†</sup>	-0.172	0.232*	-0.162
% of predicted FEV in 1s	-0.286 <sup>†</sup>	-0.181	0.275*	-0.240*
% of predicted FEV in 6s	-0.338 <sup>‡</sup>	-0.173	0.234*	-0.163
Lung age	0.580 <sup>‡</sup>	0.362 <sup>‡</sup>	-0.331 <sup>†</sup>	0.300 <sup>†</sup>

**Legend.** Given the high collinearity among lung parameters, only one spirometric variable was included at a time in each model. Model 1 included systolic blood pressure and neck circumference; Model 2 included systolic blood pressure, neck circumference, angiotensin-converting-enzyme inhibitors/angiotensin-receptor blockers use and beta-blockers use; Model 3 included systolic blood pressure and calcium-channel-blockers use; and Model 4 included calcium-channel-blockers use and statins use as independent variables. Prior smoking history and age were included as independent variables in all models. FVC – forced vital capacity; FEV - forced expiratory volume; \*p<0.05; †p<0.01 and ‡p<0.001.

## IV. DISCUSSÃO

No presente estudo, nós investigamos a relação entre parâmetros espirométricos e características hemodinâmicas e estruturais da artéria carótida em uma população de hipertensos com espirometria normal. Nossos dados revelam que a idade pulmonar esteve diretamente associada à EIM, ao diâmetro e ao índice de rigidez e inversamente relacionado à complacência arterial. Estas associações apontam para a possibilidade de a idade pulmonar servir como um potencial marcador de remodelamento vascular. Além disto, estes resultados indicam que os remodelamentos vascular e pulmonar podem ter mecanismos fisiopatológicos em comum em pacientes hipertensos com espirometria supostamente normal.

Reduções anormais da função pulmonar têm sido relacionadas à aterosclerose subclínica na população geral. De fato, grandes estudos populacionais, como o *British Regional Heart Study* (4853), *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (21) e *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (22) mostraram uma associação independente entre VEF1 e aterosclerose carotídea, indicando que alterações obstrutivas na espirometria são preferencialmente relacionadas à aterogênese. No presente estudo, os resultados de análise de regressão linear revelaram que a idade pulmonar, mais que outros marcadores de alterações funcionais pulmonares, apresentou relação direta com EIM em indivíduos hipertensos sem anormalidades ventilatórias. Além do mais, a idade pulmonar foi independentemente relacionada a aumento da rigidez e redução da complacência da carótida. Estes últimos achados estão de acordo com dados recentes que demonstram uma relação positiva entre idade pulmonar e rigidez arterial avaliada pelo índice tornozelo braquial em indivíduos japoneses (38). Neste estudo japonês, foram também incluídos indivíduos com função pulmonar alterada, o que difere do nosso estudo. De uma forma geral, os resultados do nosso estudo indicam que a associação entre função pulmonar e

parâmetros carotídeos pode ser um processo contínuo em hipertensos independentemente da presença de alterações ventilatórias.

Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar a associação entre diminuição da função pulmonar e aumento do risco cardiovascular, como o tabagismo e inflamação sistêmica. O tabagismo é uma conhecida causa de aterosclerose, remodelamento vascular e DPOC e estudos prévios mostraram uma relação entre pior função pulmonar e alto risco cardiovascular apenas em fumantes (54). Entretanto, esta associação não pode ser inteiramente atribuída ao cigarro, já que também é observada em não fumantes (16,21). Do mesmo modo, a análise dos nossos dados, incluindo apenas os pacientes que nunca fumaram, mostrou uma associação independente entre idade pulmonar e as variáveis carotídeas, fortalecendo ainda mais a noção de que existem mecanismos alternativos que atuam neste processo.

A ligação entre doença pulmonar e aumento do risco cardiovascular pode ser mediada por inflamação sistêmica persistente, conforme indicado pela presença de elevados níveis de PCR reportada nos indivíduos com DPOC (34). Além do mais, a PCR pode ser considerada como um dos melhores marcadores inflamatórios associados com aterosclerose e EIM carotídea (55). Entretanto em nossas análises, a PCR não mostrou relação significativa com as variáveis espirométricas. Apesar de não termos dosado outros marcadores inflamatórios, estes achados sugerem que a inflamação sistêmica pode não ser o principal mecanismo responsável pela associação entre idade pulmonar e remodelamento vascular em nossa amostra.

As MMPs são enzimas proteolíticas que degradam a matriz extracelular e estão envolvidas no desenvolvimento da DPOC, dilatação e rigidez dos vasos sanguíneos, bem como aterosclerose (32, 56, 57). Baseado em sua estrutura primária e substrato específico, as MMPs podem ser classificadas em cinco grupos, dos quais as gelatinases

(MMP-2 e MMP-9) são conhecidas como tendo papel tanto no remodelamento vascular quanto pulmonar (57-59). No presente estudo, avaliamos a expressão plasmática de MMP-2 e MMP-9 nos pacientes, porém nenhuma correlação entre idade pulmonar e MMP-2 e MMP-9 foi detectada. Deve ser mencionado, entretanto, que estes achados não excluem o papel das MMPs como mediadores comuns no remodelamento vascular e pulmonar já que outras MMPs que também podem atuar neste processo (32, 35) não foram avaliadas no presente estudo.

O conceito de idade pulmonar foi introduzido para vencer a dificuldade de entendimento de sua função pulmonar por parte do paciente (40). Este método provou ser efetivo no estímulo para cessação do tabagismo (41). Entretanto pouco se sabe sobre a relação entre idade pulmonar e alterações cardiovasculares. De fato, apenas um estudo mostrou associação entre idade pulmonar e rigidez arterial em hipertensos japoneses (43). Sob esta perspectiva, nosso estudo proporciona uma nova evidência de que idade pulmonar é independentemente associada a EIM de carótida, rigidez e complacência arterial, apontando para um potencial uso deste parâmetro como marcador de aterosclerose e remodelamento vascular em hipertensos. Entretanto, novos estudos prospectivos são necessários para melhor avaliar a utilização da idade pulmonar como preditor de eventos cardiovasculares.

A idade pulmonar é estimada por uma equação baseada nos valores de VEF1 e altura (40). Ademais, como resultado desta equação, pequenas mudanças nos valores absolutos de VEF1 podem produzir grandes variações na idade pulmonar, mesmo quando os valores de VEF1 estejam na faixa da normalidade. Estas observações indicam que VEF1 e idade pulmonar não são variáveis iguais. De fato, resultados de análise de correlação mostraram apenas uma relação moderada entre os valores de VEF1 e idade



pulmonar ( $r=-0,496$ ;  $p<0,0001$ ) em nossa amostra, o que parece explicar o fato de que a idade pulmonar, mas não o VEF1, se relacionou com as variáveis carotídeas.

É necessário reconhecer que o significado clínico da idade pulmonar em indivíduos com função pulmonar normal ainda não está estabelecido. Contudo, dados prévios sugeriram que a idade pulmonar pode fornecer uma estimativa alternativa de alterações de função pulmonar, mesmo em indivíduos sem doença pulmonar manifesta (42). Além disto, demonstrou-se que a idade pulmonar foi um bom preditor de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão, indicando que esta medida pode também ter valor prognóstico (60). Em contrapartida, ainda não se sabe quanto de declínio na idade pulmonar se acompanha de reduções clinicamente relevantes da função pulmonar, embora um estudo prévio tenha sugerido que, para a detecção de distúrbios obstrutivos e restritivos, uma diferença de 18,3 anos entre a idade pulmonar e a idade cronológica teve alta sensibilidade e especificidade (61).

Uma potencial limitação do nosso estudo se deve ao fato da maioria dos pacientes utilizarem medicações anti-hipertensivas o que poderia servir como confundidor. Entretanto este efeito foi diminuído ao considerarmos a presença dos medicamentos nas análises multivariadas. Além disto, o desenho transversal pode limitar nossa habilidade em inferir relação causal entre idade pulmonar e alterações estruturais de carótida.

## **V. CONCLUSÃO**

O presente estudo mostrou que aumento da idade pulmonar está associado à aterosclerose, diâmetro e rigidez da artéria carótida em hipertensos com espirometria normal. Estes achados sugerem que a idade pulmonar pode ser um marcador de alterações carotídeas e indicam que os remodelamentos pulmonar e arterial podem ter uma relação nesta população.

#### IV- 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](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- VI Diretrizes Brasileiras De Hipertensão. *Rev Bras Hipertens* 2010; 17: 4-64.

7-. Lee H M, Le H, Lopez V A, Young N D. Forced vital capacity paired with Framingham Risk Score for prediction of all-cause mortality. *Eur Respir J* 2010; 36: 1002-1006

8- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.

9- 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.

10- 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.

11- 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.

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

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

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

15- 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.

16- 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.

17- Beaty, TH, Newill, CA, Cohen, BH, et al Effects of pulmonary function on mortality. *J Chronic Dis* 1985; 38: 703-710.

18- 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.

19- 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.

20- Zureik M, Kauffmann F, Touboul PJ, Courbon D, Ducimetiere P. Association between peak expiratory flow and the development of carotid atherosclerotic plaques. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1669–1676.

21- Schroeder EB, Welch VL, Evans GW, Heiss G. Impaired lung function and subclinical atherosclerosis. The ARIC study. *Atherosclerosis* 2005; 180: 367–373.

22- Barr RG, Ahmed FS, Carr JJ, et al. Subclinical atherosclerosis, airflow obstruction and emphysema: the MESA Lung Study. *Eur Respir J* 2012; 39: 846-854.

23- 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.

24- 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.

25- 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.

26- 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.

27- Egstrom G, Lind P, Wollmer P, et al. Lung Function and cardiovascular risk Relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002; 106: 2555-2560.

28- James AL, Knuiam 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.

29- 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.

30- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.

31- 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.

32- 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.

33- 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.

34- 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.

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

36- 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.



- 37- 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.
- 38- 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.
- 39- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
- 40- Morris J F, Temple W. Spirometric "Lung age" estimation for motivating smoking cessation. *Prev Med* 1985; 14; 655-662.
- 41- Parkes G, Greenhalgh T, et al. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomized controlled trial. *BMJ* 2008 doi:10.1136 \ bmj.39503.58239625.
- 42- Yamaguchi K, Omori H, Onoue A, Kato T, Ogata Y, Kawashima H, et al. Novel regression equations predicting lung age from varied spirometric parameters. *Respir Physiol Neurobiol* 2012; 183: 108-114.

43-Masugata H, Senda S, Okada H, Muraio K, Inukai M, Himoto T, et al. Association between arterial stiffness and pulmonary function in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2012; 35: 388-392.

44- Kullo IJ, Malik AR. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1413–1426.

45- O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J* 2010; 31: 1682-1689.

46- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.

47- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93–111.

48- Mannami T, Baba S, Ogata J. Potential of carotid enlargement as a useful indicator affected by high blood pressure in a large general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke* 2000; 31: 2958-2965.

49- Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, Smit AJ, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1489-1499.

50- Staub D, Meyerhans A, Bundi B, Schmid HP, Frauchiger B. Prediction of cardiovascular morbidity and mortality: comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness. *Stroke* 2006; 37: 800-805.

51- Frauchiger B, Schmid HP, Roedel C, Moosmann P, Staub D. Comparison of carotid arterial resistive indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke* 2001; 32: 836–841.

52- Hernesniemi JA, Raitakari OT, Kähönen M, Juonala M, Hutri-Kähönen N, Marniemi J, Viikari J, Lehtimäki T. Toll-like receptor 4 gene (Asp299Gly) polymorphism associates with carotid artery elasticity. The cardiovascular risk in young Finns study. *Atherosclerosis* 2008; 198: 152-159.

53- Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841-850.

54- Engström G, Hedblad B, Valind S, Janzon L. Asymptomatic leg and carotid atherosclerosis in smokers is related to degree of ventilatory capacity: longitudinal and cross-sectional results from 'Men born in 1914', Sweden. *Atherosclerosis* 2001; 155: 237-243.

55- Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1386-1392.

56- Ferreira-Sae MC, Cipolli JA, Cornélio ME, 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.

57- 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.

58- Chen Y, Chen P, Hanaoka M, Droma Y, Kubo K. Enhanced levels of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-2 correlate with the severity of airflow limitation in stable COPD. *Respirology* 2008; 13: 1014-1021.

59- Brajer B, Batura-Gabryel H, Nowicka A, Kuznar-Kaminska B, Szczepanik A. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive

pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59: 145-175

60- Haruki T, Nakamura H, Taniguchi Y, Miwa K, Adachi Y, Fujioka S. 'Lung age' predicts post-operative complications and survival in lung cancer patients. *Respirology*. 2010; 15: 495-500.

61- Toda R, Hoshino T, Kawayama T, Imaoka H, Sakazaki Y, Tsuda T, Takada S, Kinoshita M, Iwanaga T, Aizawa H. Validation of "lung age" measured by spirometry and handy electronic FEV1/FEV6 meter in pulmonary diseases. *Intern Med* 2009; 48: 513-521.