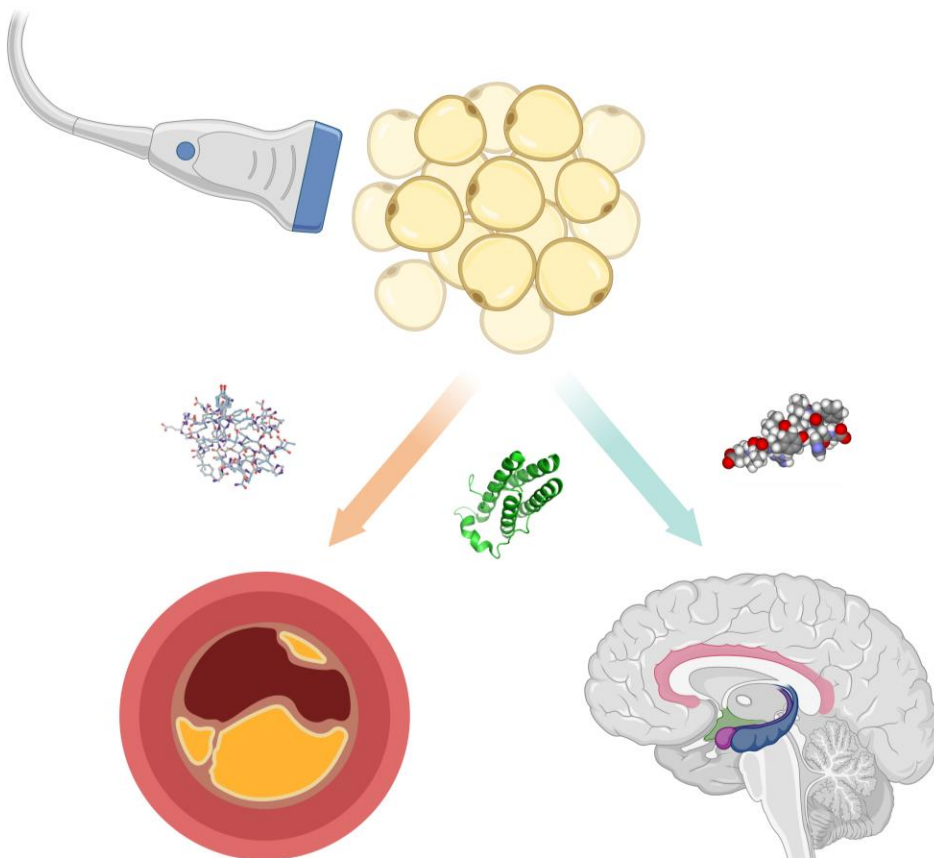


Tesis Doctoral

Evaluación del gasto energético en sujetos con hipertensión y obesidad y desarrollo de método ecográfico para medición de composición corporal



D/D^a..... COORDINADOR/A DEL
PROGRAMA DE DOCTORADO DE INVESTIGACIÓN EN BIOMEDICINA DE
LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

INFORMA,

De que la Comisión Académica del Programa de Doctorado, en su sesión de fecha tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada "....." presentada por el/la doctorando/a D. Pablo B. Pedrianes Martín y dirigida por los Doctores Pedro L. De Pablos Velasco y José A. López Calbet

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 11 del Reglamento de Estudios de Doctorado (BOULPGC 04/03/2019) de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a...de.....de dos mil.....

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
ESCUELA DE DOCTORADO

Programa de doctorado **INVESTIGACIÓN EN BIOMEDICINA**

Título de la Tesis:

**Evaluación del gasto energético en sujetos con
hipertensión y obesidad y desarrollo de método ecográfico
para medición de composición corporal**

Tesis Doctoral presentada por **D. PABLO B. PEDRIANES MARTÍN**

Dirigida por el **Dr. D. PEDRO L. DE PABLOS VELASCO**

Codirigida por el **Dr. D. JOSÉ A. LÓPEZ CALBET**

Las Palmas de Gran Canaria, a 26 de Octubre de 2022

El/la Director/a,

DE PABLOS
VELASCO
PEDRO LUIS
12237375H

Firmado
digitalmente por
DE PABLOS
VELASCO PEDRO
LUIS - 12237375H
Fecha: 2022.11.07
08:00:56 Z

El/la Codirector/a

LOPEZ
CALBET JOSE
ANTONIO -
40431313G

Firmado digitalmente
por LOPEZ CALBET
JOSE ANTONIO -
40431313G
Fecha: 2022.10.26
20:18:29 +01'00'

El/la Doctorando/a,

PEDRIANES
MARTIN
PABLO
BENITO -
78706125X

Firmado
digitalmente por
PEDRIANES MARTIN
PABLO BENITO -
78706125X
Fecha: 2022.10.26
17:52:03 +01'00'



TESIS DOCTORAL

Evaluación del gasto energético en sujetos con hipertensión y obesidad y desarrollo de método ecográfico para medición de composición corporal

Servicio de Endocrinología y Nutrición
HUGC Dr. Negrín de Las Palmas de G.C.
Doctorado en Investigación en Biomedicina

Pablo B. Pedrianes Martín

ppedmar@yahoo.es

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi esposa Gema, porque siempre ha sido mi apoyo más importante e incondicional en todas las tareas arduas que he afrontado. Además, ha demostrado repetidamente su dedicación, calidad y atención al detalle en todos los compromisos laborales que ha adquirido, sean asistenciales o investigadores, para terminarlos con el mejor resultado posible, convirtiéndose en un ejemplo de trabajo digno y excelencia profesional.

También quiero agradecerle a mi familia el haberme inculcado la necesidad de adquirir una formación académica superior y de ser constante en los proyectos a largo plazo, aunque requieran gran esfuerzo. Menciono especialmente a mi madre Georgia, que siempre tuvo una ilusión particular por ver terminado mi trabajo de doctorado, cosa que ya no tendrá ocasión de disfrutar en vida.

Índice de contenido

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	9
1. INTRODUCCIÓN	11
Asociación de la composición corporal con la esperanza de vida: morbilidad por obesidad y baja masa magra.....	11
Relación de la obesidad con los FRCV y ECV	13
Relación entre obesidad e HTA	16
Mejoría de la HTA con la reducción del peso corporal.....	19
Diferencias en HTA entre sexos	20
Composición corporal y gasto energético basal (GEB)	21
Influencia del eje RAA sobre el GEB	25
HTA y GEB	27
Cuantificación de los compartimentos corporales	28
2. OBJETIVOS.....	31
3. METODOLOGÍA	32
Obtención de datos para los trabajos publicados	32
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	34
Resumen de publicaciones.....	34
5. CONCLUSIONES	44
6. BIBLIOGRAFÍA	46
7. AGRADECIMIENTOS	52
8. APÉNDICE: Publicaciones originales	54
El GEB está aumentado en pacientes con HTA y obesidad o sobrepeso: mecanismos potenciales. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2021;31(7):1461-7.....	54
El tratamiento de la HTA con inhibidores de la ECA (IECAs) o bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) y GEB: un estudio transversal. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn). 2021;23(12):2106-14	64
El tamaño de la musculatura tenar de la mano no dominante medido por ecografía se correlaciona con la masa muscular total en voluntarios sanos. Academic Radiology. 2021;28(4):517-23.....	73

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACP = abductor corto del pulgar
AgRP = agouti-related peptide
AMB = área muscular del brazo
ARA2 = antagonistas del receptor de angiotensina II
AT = angiotensina
ATP = adenosín trifosfato
BB = betabloqueantes
BIA = bioimpedanciometría
BRA = bloqueadores del receptor de angiotensina
CI = calorimetría indirecta
DM = diabetes mellitus
DLP = dislipemia
DOCA = acetato de deoxicorticosterona
DXA = absorciometría dual de rayos X
ECA = enzima convertidora de angiotensina
EVC = enfermedad cardiovascular
FA = fibrilación auricular
FC = frecuencia cardíaca
FCP = flexor corto del pulgar
FFMI = índice de masa libre de grasa
FGF2I = factor de crecimiento de fibroblastos 2 I
FRCV = factores de riesgo cardiovascular
gACT = grosor del músculo adductor corto del pulgar
GEB = gasto energético basal
HTA = hipertensión arterial
IAV = índice de adiposidad visceral
IC = insuficiencia cardíaca
IECAs = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IGF1 = insulin-like growth factor 1
IL6 = interleukina 6
IMC = índice de masa corporal
iSGLT2 = inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
LepR = receptor de leptina
ME = músculo esquelético
MG = masa grasa
MLG = masa libre de grasa
MM = masa magra
MSH = hormona estimulante de melanocitos alfa

M = mujeres
ON = óxido nítrico
OP = oponente del pulgar
PA = presión arterial
PAI-1 = inhibidor del activador del plasminógeno-1
POMC = proopiomelanocortina
RAA = renina-angiotensina-aldosterona
RM = resonancia magnética
SM = síndrome metabólico
SMI = skeletal muscle index
SNS = sistema nervioso simpático
TAC = tomografía axial computerizada
TNFa = factor de necrosis tumoral alfa
UCP1 = proteína desacopladora tipo 1
V = varones
VEGF-A = factor de crecimiento vasculoendotelial tipo A

1. INTRODUCCIÓN

Asociación de la composición corporal con la esperanza de vida: morbimortalidad por obesidad y baja masa magra

El peso excesivo y la composición corporal inadecuada se han relacionado desde hace décadas con una mayor mortalidad en la población general. El exceso de peso corporal se relacionó con mayor mortalidad cuando se comparaba con sujetos con peso normal, aunque inicialmente se desconocía la causa de esta asociación. Incluso, se ha observado que el aumento de grasa corporal es más determinante de riesgo cardiovascular que el aumento del índice de masa corporal (IMC) aislado (1). Éste es uno de los parámetros más utilizados para el diagnóstico de obesidad y se calcula dividiendo el peso (en kg) entre la talla al cuadrado (en metros), clasificando a los individuos en: normopeso (20-25 kg/m²), sobrepeso (25-30 kg/m²), obesidad grado I (30-35 kg/m²), obesidad grado II (35-40 kg/m²) y obesidad grado III o mórbida (>30 kg/m²). Posteriormente se observó que la mortalidad se incrementaba más cuando se constataba un exceso de tejido adiposo.

Existe una relación lineal directa entre mortalidad y obesidad por exceso de grasa corporal, como se ha observado en estudios epidemiológicos amplios que incluían valoración de la composición corporal con absorciometría dual de rayos X (DXA) (2). Así, un estudio canadiense halló que, en el análisis multivariante, el aumento de porcentaje de tejido graso se relacionaba con la mortalidad tanto en hombres (HR quintil 1 vs 3 = 1'59, IC 95% 1'28–1'96) como en mujeres (HR quintil 1 vs 3 = 1'19, IC 95% 1'08–1'32) (3). En la encuesta nacional de salud y nutrición de EE.UU. (NHANES) se observó que un porcentaje de grasa corporal más alto se asoció significativamente con el riesgo de mortalidad total (HR cuartil 4 vs 2 = 1'48, IC 95% 1'07–2'04) en los modelos multivariante ajustados (4).

Una baja proporción de masa magra corporal también se ha relacionado con una mayor mortalidad, pero estos hallazgos son menos consistentes y los estudios en los que se ha investigado esta asociación son menos numerosos y con inclusión de menos pacientes, lo cual ha provocado la heterogeneidad de los resultados cuando se comparan

entre sí (2). Esta inconsistencia aumenta cuando se han empleado métodos indirectos para medir la composición corporal y en población geriátrica.

Además, la obesidad se relaciona con peor pronóstico en múltiples patologías de etiología variada, como se ha visto en los últimos años con la pandemia por Covid19, donde la probabilidad de adquirir la infección y fallecer por la misma es mayor en personas obesas. En un estudio multinacional basado en datos epidemiológicos se observó una correlación positiva entre la prevalencia de obesidad y el número total de contagios por Covid19 ($r\ 0'46$, $p<0'001$) y la mortalidad ($r\ 0'34$, $p<0'05$) (5).

El riesgo de padecer complicaciones o fallecer tras un procedimiento quirúrgico también se incrementa con la obesidad, tal como se ha descrito en cirugía cardíaca, donde un IMC $>53\ \text{kg/m}^2$ se asoció con mayor mortalidad (6); en cirugía aórtica abdominal, donde los pacientes con obesidad mórbida presentaron un odds ratio de 3'61 (IC 95% 1'50-8'68; $p=0'004$) para mortalidad y mayor duración del ingreso hospitalario (11'2 vs 9'3 días, $p<0'001$) (7); y artroplastia de cadera, donde la mortalidad a los 30 días fue superior para los sujetos obesos (IMC 25-29'9 kg/m^2 , HR 2'023; IC 95% 1'008-4'059) (8). En muchos de estos estudios, el bajo peso corporal también se ha asociado con peor pronóstico, lo que ha llevado a la descripción de una curva en "U" o en "J" de mortalidad cuando los pacientes presentaban valores muy por encima o por debajo del IMC normal (en general, 20-25 kg/m^2).

Sin embargo, la obesidad se ha relacionado con una mayor supervivencia en ciertos contextos clínicos, como algunas cirugías y en la sepsis bacteriana, donde los pacientes con mayor IMC tienen mejor supervivencia que los sujetos con peso normal. A esto se le ha denominado "la paradoja de la obesidad", fenómeno que ha sido reproducido en varias oportunidades y donde nombraremos a modo de ejemplo un estudio epidemiológico observacional sueco sobre 2.196 pacientes con sepsis grave y shock séptico, donde los pacientes obesos tuvieron menor mortalidad a los 28 días (OR 0'93, IC 95% 0'88-0'98, $p=0'009$) y al año (OR 0'94, IC 95% 0'91-0'97, $p<0'001$) (9).

El tratamiento intensivo de la obesidad, especialmente de la obesidad mórbida, ha demostrado reducir la mortalidad a largo plazo. La cirugía bariátrica es la aproximación terapéutica más agresiva para el manejo de esta condición y ha logrado modificar el pronóstico vital natural de las personas con obesidad. Carlsson *et al* desarrollaron un

estudio sobre 2.007 sujetos intervenidos mediante cirugía bariátrica comparados con 2.040 participantes como control con cuidados habituales y 1.135 personas como cohorte de referencia poblacional (10). Hubo 547 (22,8 %) fallecimientos en el grupo tratado con cirugía y 539 (26,4 %) en el grupo control (HR 0,77, IC 95% 0,68-0,87, $p < 0,001$). La expectativa de vida ajustada en el grupo de intervención fue de 3 años (IC 95% 1,8–4,2) más que en el grupo control, pero 5,5 años menos que en la población general. Estos datos ponen de manifiesto la importancia del manejo a largo plazo de la obesidad, puesto que implica un peor pronóstico vital pese a su abordaje intensivo.

Otra de las implicaciones patológicas de la obesidad es su relación con diferentes tipos de neoplasias. Por ejemplo, el riesgo de padecer cáncer vesical está aumentado en varones (RR 1,12, IC 95% 1,04-1,21) y mujeres (RR 1,19, IC 95% 1,02-1,38) con obesidad y en varones con mayor perímetro de cintura (RR 1,18, IC 95% 1,09-1,26) (11). La evolución del cáncer también se modifica por la presencia de obesidad, siendo la supervivencia global menor en obesos (HR 1,14, IC 95% 1,09-1,19, $p < 0,001$), así como la supervivencia específica por cáncer (HR 1,17, IC 95% 1,12-1,23, $p < 0,001$), además de presentar mayor riesgo de recidiva (HR 1,13, IC 95% 1,07-1,19, $p < 0,001$). Contrariamente, la supervivencia de los pacientes con cáncer pulmonar, renal y melanoma fue superior en pacientes obesos que los sujetos de peso normal que padecían la misma enfermedad, contribuyendo a la paradoja anteriormente comentada (12).

Relación de la obesidad con los FRCV y ECV

Las alteraciones de la composición corporal con exceso de grasa se reconocen como factor de riesgo para comorbilidades metabólicas y enfermedad cardiovascular (EVC) desde hace décadas. Especialmente se estableció la obesidad abdominal y visceral como predisponente a la aparición de resistencia insulínica y a la acumulación de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), acuñándose el término “síndrome metabólico” (SM) para la agrupación de hiperglucemia/resistencia insulínica, dislipemia (DLP) e hipertensión arterial (HTA). A principios del siglo XXI se establecía la asociación de tres o más FRCV como criterio para definir el SM: obesidad abdominal (perímetro de cintura $> 102/88$ cm en hombres/mujeres), triglicéridos > 150 mg/dl, HDL-colesterol $< 40/50$ mg/dl (hombres/mujeres), presión arterial (PA) $> 130/80$ mmHg y glucosa plasmática en ayunas > 110 mg/dl (13). Actualmente, la HTA se define como PA $> 140/90$ mmHg y la pre-HTA

como una PA >120/80 mmHg (14). La mayoría de las personas con SM presenta obesidad (IMC > 30 kg/m²), sobre todo si hay un exceso de tejido graso en el hemicuerpo superior (15) y principalmente cuando predomina el tejido adiposo subcutáneo (16). Sin embargo, el acúmulo aislado de grasa subcutánea no tiene tanta asociación con los FRCV, puesto que en el estudio de Framingham fue la grasa visceral la que más intensamente se asoció con la HTA (17) y la liposucción abdominal no resolvió la HTA (18).

Para evitar la realización de pruebas complementarias de imagen complejas para medir la grasa visceral se han valorado otros métodos, como el índice de adiposidad visceral (IAV), basado en parámetros antropométricos (IMC y circunferencia de cintura) y bioquímicos (triglicéridos y HDL-colesterol plasmáticos) (19), que ha presentado correlación positiva con la PA (20). La asociación del IAV con la HTA fue estudiada en una revisión sistemática con metaanálisis de 32 estudios y 60.482 participantes, la mayoría adultos o ancianos, donde se observó que, en general, la prevalencia de HTA era mayor para los sujetos con valores de de IAV más altos (la publicación no ofrece estadísticos agrupados del total de la muestra) (21).

Los mediadores bioquímicos implicados en la fisiopatología del SM en la obesidad incluyen varios péptidos bioactivos con efecto metabólico cuyos niveles varían cuando existe exceso de tejido adiposo: descenso de la adiponectina, cuya concentración es inversamente proporcional a la resistencia insulínica; secreción de citocinas proinflamatorias como la interleukina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la resistina; producción de angiotensinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) por los adipocitos; y elevación de la leptina (15), la cual induce el estrés oxidativo, la inflamación y la proliferación de las células musculares lisas vasculares (22). En un trabajo con 920 sujetos normotensos de los que 245 desarrollaron HTA se halló una asociación significativa entre los niveles de leptina y la PA (OR 1'28, IC 95% 1'08-1'53, $p < 0'005$) (23); mientras que en otra investigación con 5.559 sujetos hipertensos de entre 40 y 48 años se encontró una relación dosis-respuesta entre los niveles plasmáticos de leptina y la PA tras categorizar por sexo, edad e IMC (24). Los péptidos natriuréticos (auricular y cerebral) tienen influencia sobre la PA por su efecto natriurético, diurético y vasodilatador (25).

La HTA es uno de los factores más importantes en el SM (13) y, a su vez, el SM es muy prevalente en sujetos con HTA (26). La importancia pronóstica de los pacientes con

HTA que presentan SM se ha demostrado en un metaanálisis en el que se observó peor pronóstico cardiovascular, mortalidad cardiovascular e ictus (26). En dicho estudio se analizaron datos de 36.614 pacientes hipertensos incluidos en 8 estudios. El SM se asoció con un riesgo elevado de eventos cardiovasculares (RR 1'55, IC 95% 1'28-1'87), mortalidad cardiovascular (RR 1'44, IC 95% 1'13-1'82) e ictus (RR 1'46, IC 95% 1'22-1'75), que se mantuvo inalterado tras realizar el análisis de sensibilidad.

Otros trastorno cardiovascular, la insuficiencia cardíaca (IC), también tiene relación con la obesidad y la HTA. Se estima que presentar obesidad duplica el riesgo de padecer IC (27) mediante las alteraciones que provoca en la hemodinámica del corazón derecho, tales como un aumento de la presión en la arteria pulmonar y en la aurícula derecha y de la resistencia vascular pulmonar (28). La morfología cardíaca también cambia en la obesidad, donde ocurre un aumento del volumen del ventrículo izquierdo asociado a hipertrofia excéntrica por aumento del volumen telediastólico (29). Uno de los últimos mecanismos descritos para relacionar miocardiopatía y obesidad ha sido la hiperactividad del sistema endocannabinoide a través de una elevación de la anandamida y el 2-araquidonoglicerol (30), los cuales producirían un aumento del estrés oxidativo, la inflamación, la fibrosis y la apoptosis observada en modelos animales (31). La HTA también contribuye a la IC, siendo en el 6-10 % de los casos la única causa (32), aunque en estadios iniciales la HTA no afecta la función del ventrículo izquierdo. Cuando la hipertrofia concéntrica progresa puede desembocar en IC con fracción de eyección conservada o reducida, siendo esto más frecuente en pacientes que padecen simultáneamente obesidad e HTA (28).

La obesidad también es un factor de riesgo para el desarrollo de fibrilación auricular (FA), multiplicando su incidencia por un factor de 1'5 ó 2 en estudios en los que se ha ajustado por otras circunstancias predisponentes (33) (34). De hecho, cada 5 puntos que aumenta el IMC aumenta un 29 % el riesgo de padecer FA (35). En los últimos años se ha dado mayor importancia a la grasa epicárdica, que incluye el tejido adiposo ubicado entre el pericardio visceral y el miocardio, sin separación por tejido conectivo (36). Este depósito de grasa puede cuantificarse mediante pruebas de imagen como la tomografía axial computerizada (TAC) o la resonancia magnética (RM), aunque también se han desarrollado técnicas ecográficas (37). Se han enumerado varios mecanismos por los que la grasa epicárdica contribuye a la FA: la infiltración de grasa miocárdica es arritmogénica por un aumento de la secreción de adipocinas paracrinas; se producen alteraciones

heterogéneas en los voltajes y en la velocidad de conducción eléctrica con tendencia a la reentrada; y se incrementa la fibrosis miocárdica (38).

La asociación entre la obesidad y la ECV no sólo ocurre con marcadores intermedios, como son los FRCV, sino que conlleva una mortalidad cardiovascular aumentada. En un metaanálisis de estudios prospectivos de cohortes con 299.059 sujetos y 12.125 casos de ECV se vio que, comparados con sujetos sanos en normopeso, tanto los pacientes obesos metabólicamente sanos (RR 1'47, IC95 % 1'37-1'58) como los obesos (RR 2, IC 95% 1'79-2'24) presentaron una frecuencia mayor de eventos cardiovasculares a largo plazo (> 15 años). Los obesos metabólicamente sanos se definieron como con IMC > 30 kg/m², pero sin resistencia insulínica, DLP ni HTA. Los sujetos de peso normal metabólicamente enfermos presentaron un riesgo de muerte cardiovascular (RR 1'55, IC 95% 1'16-2'08) y mortalidad global (RR 1'27, IC 95% 1'10-1'47) mayores. A éstos se les definió como con IMC < 25 kg/m² pero con las alteraciones metabólicas características de la obesidad. Los obesos metabólicamente enfermos tuvieron la mayor tasa de ECV (RR 2'3, IC 95% 2-2'65) y mortalidad (RR 2'01) (39).

En otra revisión sistemática con metaanálisis también se objetivó la asociación entre el SM y el riesgo de ECV (40). El diagnóstico de SM se llevó a cabo por dos métodos: con los criterios descritos previamente; o en su edición revisada con glucemia plasmática en ayunas < 100 mg/dl o tratamiento para DLP, HTA o diabetes mellitus (DM). Se identificaron 87 estudios con datos de 951.083 pacientes, con escasa variación entre el riesgo de ECV entre ambas definiciones. El riesgo combinado de SM con los parámetros estudiados fue de un aumento de la ECV (RR 2'35, IC 95% 2'02-2'73), la mortalidad cardiovascular (RR 2'40, IC 95% 1'87-3'08), la mortalidad total (RR 1'58, IC 95% 1'39-1'78), el infarto de miocardio (RR 1'99, IC 95% 1'61-2'46) y de ictus (RR 2'27, IC 95% 1'80-2'85).

Relación entre obesidad e HTA

Existe una relación estrecha entre obesidad e HTA, la cual fue descrita desde los años 1930, inicialmente por las compañías aseguradoras sanitarias y posteriormente con la demostración científica de la asociación entre ambas (41). Incluso el sobrepeso se describió como marcador de riesgo para desarrollo de HTA persistente desde mitad de los

años 1940, cuando la revisión de los historiales médicos de 22.471 oficiales del ejército americano mostró que aquéllos con sobrepeso (> 9 kg por encima del valor de referencia para el personal militar) presentaron más riesgo de padecer HTA y de retirarse por patología renal o cardiovascular (42).

Los mecanismos descritos para relacionarlas incluyen el aumento de la reabsorción renal de sodio, la expansión del volumen intravascular, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y la activación del sistema nervioso simpático (SNS) (15), como respalda el hecho de que las personas obesas presentan valores de noradrenalina plasmática y frecuencia cardíaca (FC) en reposo más elevadas que los sujetos con peso normal antes de que se produzca HTA (43). Los adipocitos intraabdominales sintetizan angiotensinógeno y aldosterona, estando la excreción urinaria de aldosterona estrechamente relacionada con la resistencia insulínica y siendo más elevada en sujetos con sobrepeso y obesidad (44). Se ha descrito una hiperactividad del receptor de mineralcorticoide no asociado a la unión a aldosterona en sujetos obesos, quizás a través de la traslocación de este receptor al núcleo celular mediado por la GTPasa Rac-1 (45).

La mayoría de estos mecanismos están mediados por la resistencia insulínica que presenta los pacientes con SM. La hiperinsulinemia también favorece la vasoconstricción y el aumento del gasto cardíaco, contribuyendo a la HTA al revertir el efecto natural de la insulina como vasodilatador directo (46). El exceso de grasa ejerce un efecto directo en la PA a través del riñón, puesto que la compresión por la grasa perirrenal y la infiltración de la médula renal provocan natriuresis por presión y el aumento de la absorción tubular de sodio (47). Además, la obesidad causa glomeruloesclerosis focal y segmentaria con hipertrofia de podocitos y engrosamiento de la membrana basal, en ocasiones acompañada de proteinuria (48). A nivel renal también se observa una hiperactividad del SNS que precede la elevación de la PA que es mayor en obesos normotensos y obesos hipertensos que en sujeto sanos normotensos (49).

La obesidad también favorece la HTA cuando coexiste apnea del sueño, dado que ésta produce un aumento en la producción de endotelina, la cual posee un importante efecto vasoconstrictor y de activación del SNS y reduce la síntesis de óxido nítrico (ON) endotelial (48).

Dado que la obesidad puede definirse de diferentes formas, se ha tratado de averiguar si algún índice aporta mayor información pronóstica que los demás en cuanto a riesgo de padecer HTA. En una revisión sistemática con metaanálisis donde se incluyeron 309.085 sujetos se compararon el IMC, la circunferencia de cintura, el ratio cintura-cadera y el ratio cintura-altura con el riesgo de presentar HTA (50). El ratio cintura-cadera tuvo la mayor asociación con la HTA (OR 1'68, IC 95% 1'29-2'19) y el mejor valor diagnóstico (AUC 70'9 %, IC 95% 67'8-74'2 %) incluso considerando los subgrupos por sexo y país de origen.

El tejido adiposo suele dividirse en blanco y pardo. El primero está formado por adipocitos maduros y tejido estromal mixto y es el predominante en adultos, principalmente en tejido subcutáneo y rodeando a las vísceras. Funciona como una reserva energética y secreta varias hormonas, como citokinas y leptina, y es capaz de influir en la presión arterial, aumentándola (51). Por su parte, la grasa parda es un tejido metabólicamente activo que interviene en la termogénesis y en el gasto energético basal, dado su alto contenido en mitocondrias (52). Se pensaba que la grasa parda sólo existía en neonatos y roedores, pero se ha constatado su presencia también en humanos adultos. Incluso se ha hallado un tipo intermedio de grasa, la grasa beige, localizada en la grasa blanca pero con la capacidad termogénica de la grasa parda bajo estímulos concretos, como la exposición al frío o la inanición (53).

La grasa blanca tiene efectos sobre la PA tanto por su presencia en las zonas perivasculares como por su secreción de diversos mediadores ante el frío o la estimulación adrenérgica (54). En cuanto a los mediadores bioquímicos, destaca que la grasa blanca tiene la capacidad de: producir grandes cantidades de factor de crecimiento vasculoendotelial tipo A (VEGF-A), lo que favorece la proliferación y supervivencia de las mitocondrias de la grasa parda y de las células endoteliales, descendiendo la PA; aumentar la expresión de factor de crecimiento de fibroblastos 2 I (FGF2I), cuya disminución con ejercicio físico supervisado 5 días/semana durante 3 meses se relacionó con menor PA diastólica y sistólica y rigidez arterial en 40 mujeres obesas con DM (55); y sintetizar insulín-like growth factor 1 (IGF-1), el cual aumenta la producción de ON (56).

La localización de la grasa también es trascendente en cuanto a la posibilidad de desarrollar HTA. En una revisión sistemática con metaanálisis de 1.098 pacientes se comparó el grosor de la grasa epicárdica de 561 sujetos con HTA con el de controles

sanos, hallándose que los sujetos con HTA presentaban mayor grosor de grasa epicárdica (SMD 1'07 mm, IC 95% 0'66-1'48 mm, I²=89'2 %) (57). La cantidad de grasa perivascular también es relevante, ya que interviene en la regulación de la PA en condiciones fisiológicas, pero también en la HTA (58). En la obesidad, estos adipocitos pierden sus efectos anticontráctiles sobre el endotelio y tienen menor capacidad de síntesis de ON a partir de su enzima sintetasa. Como esta grasa tiene características de tejido adiposo blanco (especialmente en la obesidad), pero es susceptible de ser transformada en grasa parda, algunos estudios han tratado de aumentar el porcentaje de grasa beige mediante el uso de estímulos con frío, FGF2I (59) y péptido natriurético auricular (60).

Mejoría de la HTA con la reducción del peso corporal

Otro dato que relaciona directamente la obesidad con la HTA es el hecho de que la pérdida de peso conlleva una mejoría de las cifras de PA tanto en pacientes con HTA como en normotensos (61) y puede reducir hasta un 15 % la mortalidad total en pacientes con SM (62). En una publicación que recogió datos de 13 estudios con diferentes estrategias para lograr pérdida de peso (cambios en el estilo de vida, fármacos o cirugía bariátrica) se concluyó que todas las aproximaciones eran útiles para reducir PA o peso, aunque diferían en la duración de su eficacia, siendo la cirugía bariátrica la que mantenía más tiempo sus beneficios (63).

Todas las guías de tratamiento de los FRCV recomiendan el ejercicio físico como parte del plan terapéutico y se ha descrito beneficio tanto en sujeto sanos (64) como en obesos (65) e hipertensos (66).

Los mecanismos postulados por los que la pérdida de peso conduce a una reducción de la PA comprenden: la disminución de la grasa visceral, con menor inflamación y rigidez ventricular (67); menor liberación sanguínea de ácidos grasos libres con mejoría de la resistencia insulínica (68); cambios en los niveles plasmáticos de leptina (69) y adiponectina (70); disminución de la grasa perivascular con menor vasoconstricción secundaria; y activación reducida del sistema RAA y del SNS.

El ejercicio también induce cambios en los microRNA, fragmentos cortos de RNA de cadena simple no codificantes que regulan la expresión post-transcripcional de varios

genes (71). En la HTA, los microRNA intervienen en la disfunción endotelial, las alteraciones de la musculatura lisa vascular, la actividad simpática y la modulación del sistema RAA (72). En la obesidad, los microRNA tienen efectos sobre la diferenciación y proliferación de los adipocitos, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo lipídico (73). El entrenamiento físico es capaz de revertir la expresión de microRNAs pro-aterogénicos reduciendo el miR-29b (implicado en la síntesis de VEGF) y aumentando el miR-133a (cuya expresión indirectamente afecta a genes anti-hipertrofiantes del miocardio) y el miR-324 (que regula la fisión y apoptosis mitocondrial mediante el MTFR1) (74).

Diferencias en HTA entre sexos

Las cifras de PA entre hombres y mujeres se diferencian en la adolescencia y se mantienen durante la vida adulta (75), aunque tienden a minimizarse tras la menopausia. En este periodo, las cifras de PA sistólica tienden a ser 4-5 mmHg más altas que en mujeres pre o perimenopáusicas y aumenta 5 mmHg más cada década en comparación con las mujeres premenopáusicas (76). Este fenómeno se ha relacionado con el descenso del estradiol y se ratifica con la observación de que las cifras de PA son más bajas en mujeres durante la fase folicular del ciclo ovárico que durante la fase lútea (77). La PA también desciende en mujeres embarazadas, que presentan cifras de estradiol muy superiores a las de las mujeres no embarazadas (78).

Sin embargo, el tratamiento con estrógenos no ha logrado demostrar consistentemente una reducción de la PA (79) y algunas mujeres en terapia con anticonceptivos han desarrollado HTA (80). El estradiol tiene receptores específicos en el endotelio vascular y las células musculares lisas y provoca vasodilatación a través de su receptor y por mecanismos ajenos a éste (81), como la generación de ON endotelial (82) y la apertura de canales de calcio dependientes de potasio en el territorio coronario (83). Además, el estradiol atenúa la respuesta vascular a diferentes agresiones (79), disminuye la expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y reduce la liberación de renina, la formación de angiotensina II (84) y la síntesis de endotelina-1 (85). También se han descrito efectos favorables sobre los miocardiocitos y fibroblastos cardiacos, reduciendo el daño por isquemia y el remodelado. Además, disminuye la activación del SNS y se considera un factor nefroprotector (79).

La distribución de la grasa corporal tiene relevancia en cuanto a predisposición a favorecer la HTA y se conoce que la ubicación predominante de la grasa entre sexos es distinta. Los varones suelen presentar mayor proporción de grasa visceral, lo cual se asocia con mayor activación del SNS (86). Además, tanto hombres como mujeres presentan mayor actividad del SNS muscular en reposo cuando el ratio cintura-cadera está aumentado (87). Sin embargo, con la aparición de la menopausia y el descenso de los niveles de estrógenos, las mujeres tienden a acumular más grasa abdominal visceral (88) y la actividad simpática muscular en reposo tiende a incrementarse más con la edad en mujeres que en hombres (89).

Existen diferencias en los niveles circulantes de leptina entre sexos. Las mujeres presenta valores plasmáticos más elevados tanto de leptina como de su receptor (ObR) en comparación con los varones. Probablemente esto se deba a que el tejido adiposo subcutáneo sintetiza más leptina que el visceral y éste predomina en las mujeres respecto a los varones, como se ha comentado más arriba (25).

Composición corporal y gasto energético basal (GEB)

El GEB se define como la mínima energía diaria requerida por una persona para desarrollar los procesos celulares básicos y mantener el nivel de conciencia, y se relaciona estrechamente con el volumen corporal (90). El GEB suele abarcar el 60 % del gasto energético total y depende fundamentalmente de la cantidad de masa magra (MM) (91). Los individuos de peso normal tienen más gasto energético por kg de peso que los sujetos con sobrepeso u obesidad, aunque con un menor GEB total (92), lo cual resalta el efecto del tejido adiposo sobre el metabolismo energético en reposo.

Los fenómenos implicados en la síntesis de energía corporal para alcanzar el GEB se han enfocado desde distintos niveles que abarcan el celular, de tejidos y órganos y al organismo en su conjunto (93). La obtención de energía y calor corporal se produce a partir de la degradación de los macronutrientes: proteínas, carbohidratos y grasas (94). La mayor parte de este proceso se produce a través del ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, del que finalmente se obtiene adenosin trifosfato (ATP). Una pequeña parte de esta energía también surge del metabolismo por glicolisis anaerobia. Finalmente, el ATP se consume para la síntesis proteica (15-18 % del GEB) y la

gluconeogénesis (5-8% del GEB) en su mayor parte. Estas vías metabólicas condicionan la diferente producción de calor en cada órgano, denominados valores K_i (95) y que incluyen: cerebro (240 kcal/kg/día), riñones (440 kcal/kg/día), corazón (440 kcal/kg/día), hígado (200 kcal/kg/día), músculo (13 kcal/kg/día) y tejido adiposo (4'5 kcal/kg/día). Estos valores permiten calcular el GEB sumando cada uno de ellos por separado en un individuo, más aún cuando en las últimas décadas se han desarrollado técnicas de imagen no invasivas (como la ecografía o la resonancia magnética) que permiten medir el volumen visceral. El papel del SNS en la homeostasis de tejidos y órganos, como la FC, la respiración o el peristaltismo, se tuvieron en cuenta al describir los valores comentados. Por ejemplo, puede emplearse el producto FC x PA para cuantificar el consumo miocárdico de oxígeno (96).

A nivel corporal, varios factores determinan el GEB. La masa corporal es el principal predictor del GEB y es especialmente trascendente en mamíferos (97). El sexo modifica el GEB, puesto que a misma masa corporal, los varones tienen un GEB unas 220 kcal/día superior. Esto podría explicarse por las diferencias en composición corporal entre sexos (más masa grasa -MG- relativa en las mujeres), el efecto de los andrógenos sobre el tejido muscular, y el tamaño cerebral ligeramente más pequeño en mujeres (100-200 g menor que los varones). La talla también influye el GEB puesto que, si mantuviéramos constante la masa corporal y aumentáramos la talla, la cantidad de MG disminuiría y el peso relativo de las vísceras cambiaría. La edad disminuye el gasto energético muscular y la mayor parte de los órganos disminuyen su masa con el paso del tiempo. La composición corporal tiene relevancia, ya que dependiendo del tejido acumulado (MG o MM), las demandas sobre el aparato locomotor y cardiovascular son distintas y sus valores K_i son notablemente diferentes (músculo esquelético de 13 kcal/kg/día vs 4'5 kcal/kg/día del tejido adiposo) (93). La raza o etnia condiciona el GEB y se ha observado que, en comparación con la población caucásica, las personas de origen afroamericano presentan un GEB 5 % menor, aunque estas discrepancias desaparecen cuando se normaliza por tejido adiposo, masa muscular y masa ósea como covariables (98).

Dadas las diferencias en composición corporal entre sexos comentada anteriormente, el estudio del GEB en mujeres, sobre todo con sobrepeso y obesidad, ha suscitado un interés particular (99). En la población femenina se ha observado que el tejido graso contribuye a aumentar el GEB hasta que la grasa corporal alcanza el 40-50

%, mientras que aquél tiende a disminuir cuando la adiposidad supera ese rango (100). Un estudio llevado a cabo sobre 182 mujeres (en su mayoría caucásicas) con distinto grado de adiposidad (MG 18'5-61 %) trató de medir la contribución de la MG y el tejido muscular esquelético (ME), medidos por DXA, al GEB estimado mediante calorimetría indirecta (CI). Se clasificó a las participantes en terciles según la proporción de MG. Se observó que la contribución del ME al GEB ajustado (GEB promedio por tercil + GEB medido por tercil – GEB predicho) fue significativamente mayor mujeres en el tercil 1 comparado con el tercil 3 de MG ($p=0'001$). Por el contrario, la contribución de la MG al GEB fue significativamente mayor en el tercil 3 que en el tercil 1 ($p=0'001$) y el tercil 2 ($p=0'001$) (99). Además, el grupo con MG en tercil 3 presentó un GEB de promedio 281 kcal/día superior en comparación a las mujeres más delgadas.

El ejercicio físico es capaz de modificar el gasto energético. Éste aumenta considerablemente durante la ejecución del entrenamiento, pero el GEB tiene a reducirse cuando las cargas de ejercicio sobrepasan la capacidad máxima del atleta durante demasiado tiempo. Esto se corroboró en un estudio con 13 ciclistas varones que realizaron un programa de entrenamiento de seis semanas en los que se midió, entre otros parámetros, el cambio del GEB medido por CI tras completar una carga de trabajo en tres fases: un periodo inicial al 100 % de la carga de ejercicio previo durante cuatro semanas; un segundo periodo al 120 % durante una semana; dos semanas al 140-150 %; y dos semanas finales de recuperación al 80 % (101). También se cuantificó la composición corporal por DXA y la ingesta con un registro de alimentos. El GEB, tanto total como relativo, se asoció significativamente con la carga de entrenamiento ($p<0'05$), reduciéndose entre la fase inicial y el segundo periodo, antes de retornar a los valores previos en la fase de recuperación. La masa corporal también disminuyó entre los dos primeros periodos (IC 95% -1'395 -0'162). Por otro lado, la FC presentó un efecto de interacción con el GEB y periodo de entrenamiento de manera que, a GEB relativo más alto, mayor FC (IC 95% -0'171, 4'385). Los autores estimaron que la disminución pequeña pero significativa de la MM entre los dos primeros periodos (-1'3%) afectó parcialmente la reducción del GEB (-12'1 %). El decremento del GEB se consideró consecuencia del entrenamiento intensificado y de una ingesta calórica insuficiente, estando esto último apoyado por la pérdida de masa corporal y MG que experimentaron los ciclistas al finalizar el segundo periodo.

Un estudio investigó los efectos de la pérdida de peso sobre el GEB en varones jóvenes (102). La reducción del aporte energético en un 50 % provocó una pérdida de peso rápida durante los primeros tres días (fase 1), periodo en el que el GEB se redujo unas 50-100 kcal/día respecto a las predichas, lo que se denominó “termogénesis adaptativa”. En la fase 1 se halló descenso de la insulina plasmática con aumento del glucagón y la glucogenolisis y un balance de agua, sodio y nitrógeno negativo. La pérdida de peso se ralentizó los días subsiguientes, lo que se consideró la entrada en la fase 2, con un aumento relativo de la oxidación lipídica y reducción del tejido adiposo. A partir de la tercera semana se constataron reducciones significativas, además de en MG y MM, de la masa hepática y renal. En esta fase la reducción del GEB también fue de unas 50-100 kcal/día. Los autores destacaron tres factores en la termogénesis adaptativa de este periodo: la disminución de la FC y la PA, de la presión de filtrado glomerular, y un descenso de la temperatura corporal.

Otra publicación investigó el efecto en una cohorte de 40 mujeres premenopáusicas de la intervención nutricional, el ejercicio contra resistencia o ambos comparados con un grupo control sobre la composición corporal y el GEB (103). Los grupos que recibieron la intervención nutricional recibieron 3'1 g/kg/día de proteínas, mientras que aquéllas con ejercicio contra resistencia participaron en un programa estructurado de actividad física supervisada que implicaba grandes grupos musculares. Todos los grupos presentaron disminución de la MG, pero el grupo con ambas intervenciones experimentó la pérdida más pronunciada (β -1'80, IC 95% -2'43 -1'17, $p < 0'0001$). La MM aumentó únicamente en el grupo de ejercicio contra resistencia aislado (β 0'76, CI 95% 0'32-1'2, $p = 0'002$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el GEB, lo cual fue relacionado por los autores con trabajos anteriores que referían que los cambios en la MM no afectan al GEB (104), dado el bajo coste energético de mantenimiento de este tejido. También podría argumentarse que, dado el escaso cambio de la MM en el total de la cohorte, las posibles diferencias en GEB que podría haber causado la MM no pudieron apreciarse. Otro estudio que valoró los cambios en el GEB según la modificación de la MM medida por DXA sí halló un aumento del GEB del 5 % que se relacionaba positivamente con la MM (105).

Diferentes estrategias para la pérdida de peso implican resultados distintos sobre los cambios en MG y GEB. Un metaanálisis que revisó el efecto de la pérdida de peso gradual comparada con la pérdida de peso rápida encontró que, a misma cantidad de

pérdida de peso, la primera produjo mayor descenso de MG (diferencia de medias $-1'00$, IC 95% $-1'70 -0'29$) y porcentaje de tejido adiposo (diferencia de medias $-0'83$ %, IC 95% $-1'49 -0'17$), con menor reducción del GEB (diferencia de medias $407'48$ kJ, IC 95% $78'78-118'01$) (106). Sin embargo, esta revisión no halló diferencias en la pérdida de MG para obesidad central (perímetro de cadera y cintura), aunque esto pudo deberse a que el descenso absoluto fue pequeño y posiblemente insuficiente para detectarlas. Tampoco se usaron pruebas complementarias complejas para diferenciar compartimentos corporales. Respecto a las diferencias en la disminución del GEB, dado que la MM no difirió entre grupos, ésta no pudo atribuirse como causa. Los cambios adaptativos en el SNS autónomo, la secreción de adipocinas y los niveles de triyodotiroxina (T3) se propusieron como posibles mecanismos, pero no existe evidencia suficiente para afirmarlo con rotundidad.

Influencia del eje RAA sobre el GEB

Como se ha mencionado anteriormente, el sistema RAA es uno de los ejes que relaciona obesidad e HTA, pero además este circuito hormonal también modifica el GEB por mecanismos variados. Muchos de los conocimientos sobre esto se han obtenido en modelos animales o en experimentos *in vitro*.

Existe evidencia obtenida de modelos murinos sobre el efecto de la angiotensina (AT) en neuronas del núcleo arcuato que expresan péptido relacionado con la proteína agouti (AgRP) (107). En ellas hay expresión del receptor de angiotensina 1 tipo A (AT_{1A}), que media el efecto de la leptina sobre el aumento del GEB. En los animales a los que se administró angiotensina 2 (AT2) por vía intravenosa se observó un aumento del GEB a los diez días comparado con los que recibieron líquido cefalorraquídeo artificial. Posteriormente se les suministró losartán en el agua, hallándose una reducción significativa del GEB y menor respuesta al SNS autónomo en aquéllos que habían recibido AT2 al inicio.

También se estudió la expresión regional del receptor de leptina (LepR) y de AT_{1A} , siendo su coexpresión abundante en las células del núcleo arcuato hipotalámico y mínima en otras áreas cerebrales, mientras que otras regiones corporales únicamente expresaron alguno de ellos por separado. Para averiguar si los receptores de AT_{1A} se expresaban en

algún subtipo específico de células que expresan LepR en el núcleo arcuato se empleó otro modelo murino. Se observó la localización cerebral conjunta de fluorescencia para células que coexpresaban LepR y AT_{1A}. La tinción de tejido cerebral mostró que los receptores AT_{1A} se localizaban significativamente en relación a neuronas que expresaban AgRP.

Para valorar el efecto de la presencia del receptor AT_{1A} en las células que expresan leptina sobre el GEB se modificó la dieta de los animales y se observaron las diferencias entre los controles y aquellos con déficit de AT_{1A} en células que expresan LepR (LepR^{KO}). Tras recibir una dieta enriquecida un 45 % en grasas, los animales LepR^{KO} ganaron significativamente más peso y masa grasa que los controles pese a ingerir la misma cantidad de pienso. Además, no presentaron un aumento compensador del GEB a las dos semanas, tal como se observó en los controles. Simultáneamente se observó que el SNS autónomo del tejido adiposo marrón de los animales LepR^{KO} respondió menos intensamente a la leptina que el de los controles y que apenas aumentaron el GEB tras recibir α MSH (hormona estimulante de melanocitos alfa).

Por otra parte, los animales deficientes en AT_{1A} experimentaron un aumento del GEB tras ser estimulados con una dieta alta en sal y DOCA (acetato de deoxicorticosterona) muy inferior al de los ratones control (interacción $p=0.02$), pero no hubo diferencias en cuanto a PA. Esto implica que el receptor AT_{1A} afecta a las neuronas sensibles a leptina influyendo en el GEB, pero no tiene efectos cardiovasculares.

La exposición a una dieta alta en grasa también ofreció información sobre la presencia del AT_{1A} en distintos subtipos neuronales. Los animales control presentaron un aumento de la expresión hipotalámica de proopiomelanocortina (POMC) con inhibición de los genes del AgRP, mientras que los LepR^{KO} también incrementaron la expresión de POMC, pero no modificaron la expresión del ARNm del AgRP. Al finalizar el estudio, los autores concluyeron que el eje RAA influye en el control cerebral de la homeostasis energética a través de los receptores AT_{1A} expresados en las neuronas del núcleo arcuato que también expresan LepR y AgRP.

Otro trabajo llevado a cabo en ratones amplió los conocimientos sobre el sistema RAA y el GEB (108). Se investigó una población murina con activación transgénica del eje RAA cerebral (sRA) en la que se encontró que estos animales eran incapaces de

incrementar su actividad simpática en el tejido adiposo marrón cuando se les reducía la temperatura corporal, lo que sí ocurría en los controles. Los ratones sRA presentaron una respuesta exagerada al propranolol respecto a los controles y la expresión de UCP1 (proteína desacopladora tipo 1), un efector común del SNS, no aumentó en el tejido adiposo marrón. Sin embargo, los animales sRA mostraban un peso inicial menor que los controles, con menos grasa subcutánea y visceral, que se relacionó con un aumento del consumo de oxígeno independiente de la actividad física. La concentración periférica de los componentes hormonales del eje RAA estaba disminuida en los ratones sRA, pero la infusión crónica de AT2 redujo los valores del GEB en éstos hasta igualarse con el de los controles.

Los trabajos comentados en modelos murinos ponen de manifiesto la importancia del sistema RAA hipotalámico para controlar el GEB mediante mecanismos centrales, pero también que los efectos de este eje son opuestos a nivel periférico.

HTA y GEB

Ya se ha comentado la asociación entre obesidad e HTA y los mecanismos fisiopatológicos que las relacionan. Además, algunos de ellos tienen influencia sobre la termogénesis y el GEB, principalmente a través del SNS (109). Esto fue investigado en un estudio con 166 sujetos clasificados en peso normal u obesidad y normotensión o HTA en los que se midió composición corporal con bioimpedanciometría (BIA), niveles plasmáticos de glucosa, insulina, adrenalina y noradrenalina y GEB por CI (110). El 73 % de los pacientes padecía HTA y recibía tratamiento, pero sólo en aquéllos que tomaban betabloqueantes (BB) se observó un descenso del 12 % del GEB. Esto es consistente con otros trabajos en los que este grupo farmacológico también redujo el GEB (111). La MG, la MM, el sexo y la edad presentaron relación significativa con el GEB en el análisis de regresión. El GEB no fue diferente entre sujetos con o sin HTA, pero en el subgrupo con BMI > 30 kg/m² el GEB fue más alto en los hipertensos. Además, los niveles de adrenalina y noradrenalina fueron más altos en los obesos hipertensos que en los obesos sin HTA. Sin embargo, el GEB fue similar entre los no obesos hipertensos y todos los sujetos con normotensión.

El efecto sobre la ganancia de peso de los BB se conoce desde hace mucho tiempo (112). Ésta se ha cuantificado en unos 1'2 kg al inicio del tratamiento, con estabilización posterior (113). Los BB modifican la masa corporal al reducir el GEB, probablemente a través del bloqueo de la termogénesis y el consumo de oxígeno (114); limitando la lipólisis adrenérgica (115); e incluso al provocar sensación de fatiga, minimizando la termogénesis no relacionada con el ejercicio (116).

Otro marcador bioquímico que relaciona obesidad, HTA y GEB es la leptina. Ésta se ha encontrado aumentada en los pacientes con HTA, sean o no obesos (117). La leptina estimula el SNS (118) e induce la vasodilatación mediada por ON (119), mecanismos ambos que condicionan la aparición de HTA. En un trabajo con 63 sujetos varones clasificados en obesos hipertensos, obesos normotensos y no obesos normotensos se observaron diferencias entre los dos primeros grupos en cuanto a concentración plasmática de leptina y excreción urinaria de ON (120). La leptina plasmática se halló significativamente elevada en los obesos hipertensos respecto a los obesos normotensos (13.212 + 2.920 pg/ml vs 7.021 + 1.096 pg/ml, $p < 0'05$), independientemente de la corrección por IMC. Los niveles de leptina sí se relacionaron significativamente con el IMC ($r 0'89$, $p < 0'001$), la PA ($r 0'45$, $p < 0'01$), el GEB ($r 0'50$, $p < 0'01$), los niveles de noradrenalina ($r 0'40$, $p < 0'01$) y de insulina ($r 0'53$, $p < 0'01$). Los niveles de ON urinario fueron significativamente menores en los obesos hipertensos en comparación a los obesos normotensos (983 + 196 mol/día vs 1.544 + 385 mol/día, $p = 0'06$). Cuando los sujetos se sometieron a un programa para perder peso, tanto el GEB como los niveles de noradrenalina retornaron a los valores de referencia.

Cuantificación de los compartimentos corporales

Como hemos visto más arriba, es muy interesante conocer la composición corporal de un sujeto puesto que nos orienta sobre su riesgo de ECV, permite afinar el cálculo de la dieta para una pérdida de peso más efectiva y programar el entrenamiento para aumentar la masa muscular en caso de sarcopenia o malnutrición asociada a enfermedad. Clásicamente se ha podido disponer en la consulta médica de datos sobre la masa corporal, el IMC, los pliegues cutáneos y la circunferencia de cintura y cadera con un equipamiento sencillo: báscula, estadiómetro, plicómetro y cinta métrica. Sin embargo,

el desarrollo de pruebas complementarias que aportan información sobre los distintos compartimentos corporales ha sido una constante y actualmente es posible saber con bastante exactitud la cantidad y proporción de MG, MM y masa ósea de un paciente. Múltiples técnicas se han valorado como alternativas para medir composición corporal, por lo que en este capítulo revisaremos las más trascendentes, fundamentalmente la BIA, la ecografía, la tomografía axial computerizada (TAC), la resonancia magnética (RM) la DXA y el ángulo de fase.

La BIA es una prueba sencilla, rápida y no invasiva que aprovecha el paso de una corriente eléctrica de bajo voltaje por el organismo y calcula el tipo de tejido según el tiempo que ésta tarda en recorrerlo, que depende de la resistencia que presenta cada tejido (121). Se basa en un modelo bicompartimental donde se mide el contenido de agua total y de masa libre de grasa (MLG) de acuerdo a la resistencia (R) y reactancia (X) de los mismos. Una medición derivada de la BIA es el ángulo de fase (PA), obtenido de la relación entre R y X ($PA = (R/X) \times (180/\pi)$) y con valor pronóstico en la desnutrición asociada a la enfermedad.

La DXA es un método de medición multicompartimental que también aporta información sobre masa ósea (122). Esta técnica se basa en la diferente atenuación de los rayos X que atraviesan al sujeto estudiado, que varía según el grosor y el tipo de tejido. Su principal limitación es que carece de la capacidad de medir agua corporal (123). Suministra datos sobre MG, MLG y masa ósea a expensas de dosis de radiación bajas.

El TAC también se basa en la atenuación de los rayos X emitidos por un tubo y captados por un receptor que se mueven perpendicularmente al paciente. Los datos obtenidos se procesan con métodos matemáticos para reconstruir una imagen en cortes en escala de grises según la atenuación del tejido atravesado. Su principal inconveniente es la dosis de radiación, bastante superior a la DXA (123). Se ha profundizado en la cuantificación de la masa muscular a nivel vertebral lumbar L3, que abarca el psoas y la musculatura paraespinal y abdominal (124). Cuando se relaciona con la talla mediante el índice de masa muscular esquelética (skeletal muscle index -SMI-) se puede establecer un punto de corte para el diagnóstico de sarcopenia (125).

La RM utiliza la relación entre los protones de los tejidos y el campo magnético generado por el dispositivo para adquirir las imágenes. También produce una

representación en cortes en escala de grises y, aunque no emite radiación, el mayor obstáculo para su realización es el tiempo prolongado que debe permanecer el paciente en reposo hasta conseguir las imágenes (123).

La ecografía emplea ultrasonidos para formar las imágenes. Es un método rápido, sencillo, no invasivo y frecuentemente disponible para medir composición corporal, especialmente la MM y sus cambios por patologías o tratamientos (126), con implicaciones pronósticas (124). Las localizaciones más investigadas son los músculos del cuádriceps (127) y el diafragma (128).

2. OBJETIVOS

Los principales focos de interés durante el desarrollo del presente trabajo de investigación han sido aportar nuevos datos sobre la relación entre la composición corporal cuando existe un exceso de tejido adiposo (sobrepeso u obesidad), el GEB y la HTA; y generar nuevos métodos para estimar los compartimentos corporales con procedimientos diagnósticos sencillos.

Así, los objetivos de esta tesis doctoral pueden definirse como:

- profundizar en el conocimiento sobre los mecanismos que condicionan el GEB en sujetos con HTA y obesidad
- investigar cómo el GEB se modifica cuando los sujetos hipertensos reciben tratamiento con bloqueadores del sistema RAA
- ampliar las herramientas diagnósticas para la cuantificación de la composición corporal mediante el desarrollo de una técnica ecográfica de medición de la masa muscular

3. METODOLOGÍA

Obtención de datos para los trabajos publicados

La obtención de los datos para la realización de este trabajo se basó en dos estudios.

En el primero, se exploró la eficacia para la pérdida de peso de una modificación intensiva del estilo de vida respecto al cuidado habitual en 174 voluntarios (88 hombres y 86 mujeres) con obesidad o sobrepeso (IMC 25-37 kg/m²) de entre 18 y 70 años sin tabaquismo o fumando < 5 cigarrillos diarios. Los participantes carecían de antecedentes personales de interés y debían presentar un ECG sin alteraciones. Si padecían DM2 la duración debía ser < 5 años. El grupo de intervención realizó una carga alta de ejercicio semanal basado en caminar, especialmente durante las seis primeras semanas, mientras que el grupo control siguió las recomendaciones actuales sobre dieta y ejercicio. También se revisó qué factores contribuyeron a una respuesta mejor a la intervención intensiva. A todos los sujetos se les pidió rellenar un cuestionario de actividad física (iPAQ) y de calidad de vida (SF-36). Además, se midió la composición corporal con DXA, BIA y antropometría y se les realizó un test de esfuerzo físico incremental en cicloergómetro para determinar la capacidad de oxidación de grasas y el consumo máximo de oxígeno.

La fase de intervención intensiva abarcó 6 semanas e implicó una dieta hipocalórica acompañada de actividad física (andar) a una velocidad de 4 km/h con una frecuencia de 2-3 horas 4 días/sem, 4-6 horas 1 día/sem y 5-8 horas 2 días/sem. Tras este periodo se inició la fase de mantenimiento, en la que se pidió a los voluntarios que caminaran 120 minutos diarios y que se ejercitaran 4-6 horas diarias durante 3 días consecutivos al mes hasta alcanzar las 24 semanas. Los participantes también realizaron entrenamiento contra resistencia en el gimnasio con alternancia de grupos musculares 2-3 veces por semana.

De los participantes en este estudio se obtuvieron los datos sobre GEB y prevalencia y tratamiento de la HTA que fueron objeto de dos de los trabajos para esta tesis que se detallan a continuación.

La tercera publicación fue un estudio diseñado para desarrollar una nueva prueba diagnóstica basada en ultrasonidos para medir masa muscular en la mano y su correlación con técnicas de composición corporal total.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resumen de publicaciones

El GEB está aumentado en pacientes con HTA y obesidad o sobrepeso: mecanismos potenciales

Pedrianes-Martin PB, Perez-Valera M, Morales-Alamo D, Martin-Rincon M, Perez-Suarez I, Serrano-Sanchez JA, et al. Resting metabolic rate is increased in hypertensive patients with overweight or obesity: Potential mechanisms. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2021;31(7):1461-7

Este trabajo se llevó a cabo sobre la población referida en el apartado anterior. El objetivo principal fue valorar si el GEB elevado observado en pacientes obesos con HTA en comparación a normotensos se debía a diferencias en la composición corporal. También se investigó la posibilidad de que el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) contribuyera a esta diferencia. Del total de la muestra, 93 pacientes padecían HTA (51 varones -V- y 42 mujeres -M-), de los cuales 21 varones y 23 mujeres recibían tratamiento antihipertensivo con los siguientes fármacos: diuréticos (5V/12M con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina -IECAs- más diuréticos y 3V/9M con antagonistas del receptor de angiotensina II -ARA2- y diuréticos), BB (3V/4M), calcioantagonistas (5V/5M), IECAS o ARA2 (17V/14M, de los cuales 3V/9M recibieron también diuréticos).

Metodología

Los pacientes acudían al laboratorio a primera hora de la mañana para la medición de peso y talla con ropa ligera y descalzos. Posteriormente se sometían a una DXA (dispositivo Lunar iDXA) y se les medía la PA en tres ocasiones (dispositivo Omron M3) tras reposar durante 5 minutos en sedestación, obteniéndose el valor medio. La GEB se determinó por CI (SensorMedics or Vyntus CPX) y tras ello se canalizaba una vía periférica para realizar una sobrecarga oral de glucosa con 75 g. La CI se realizó con los participantes en decúbito durante 30 minutos en una habitación a 23-26 °C. La captación de O₂ y eliminación de CO₂ se midieron durante 20 minutos tras permitir a los pacientes aclimatarse a la máscara durante 10 minutos. Finalmente, los voluntarios eran evaluados en el cicloergómetro (Corival, Lode) para un test progresivo que determinara su VO_{2max} . El ejercicio comenzaba a 20W de potencia con aumentos de 10W cada 3 minutos hasta que la tasa de intercambio respiratorio era >1. En este punto se les permitía un descanso de 2 minutos, tras los que se volvía al máximo alcanzado anteriormente y se incrementaba la

intensidad 15W (varones) ó 10W (mujeres) cada minuto hasta el agotamiento. Aquí se realizaba otro descanso de 3 minutos tras el cual se reiniciaba el ejercicio a la intensidad del agotamiento previo más 5 W durante 1 minuto con aumentos de 5/4 W (V/M) cada 20 segundos hasta el agotamiento. El cumplimiento de la actividad física recomendada (caminar con las frecuencias semanales mencionadas más arriba) se objetivó durante 4 días consecutivos con un dispositivo de registro (Garmin Vivofit).

Análisis estadístico

Se comprobó la distribución normal de los parámetros con el test Kolmogorov-Smirnov y, cuando fue preciso, los datos se sometieron a transformación logarítmica para su análisis. Se empleó la prueba chi-cuadrado para comparar si existían diferencias en la prevalencia de HTA entre sexos o en el porcentaje de pacientes con HTA tratados por sexo. Los pacientes se clasificaron según la HTA en tratados, no tratados y normotensos. Las diferencias en GEB entre hipertensos se analizaron con ANOVA y seguidamente se usó ANCOVA con la MM y MG como covariables. Se recurrió a la regresión lineal múltiple para determinar qué variable presentó valor predictivo para el GEB en pacientes con o sin HTA. Los resultados se expresan como medias con desviación típica. Se consideró significación estadística cuando $p < 0'05$. El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS (v .21).

Resultados

Las características basales de los pacientes reclutados fueron: edad 40'8V/42'6M años ($p=0'23$), IMC 33'5V/32'7M kg/m^2 ($p=0'09$); MG (%) 37V/46'9M ($p<0'001$); MM total (kg) 62'8V/43'2M ($p<0'001$); $\text{VO}_{2\text{max}}$ (ml/min) 2563V/2035 ($p<0'001$); $\text{VO}_{2\text{max}}$ (ml/kg x min) 24'6V/23'9M ($p=0'553$); distancia recorrida (km/día) 7'5V/6'8M ($p=0'13$). No hubo diferencias en la prevalencia de HTA entre sexos ($p=0'29$) ni del porcentaje de personas tratadas por HTA entre sexos ($p=0'22$). Los sujetos con HTA presentaron cifras de PA sistólica y diastólica un 13 % y 15 % superiores a los normotensos, respectivamente ($p<0'001$). Las cifras de PA fueron similares entre los pacientes con HTA tratados y no tratados. Tanto la FC en reposo ($66'0 \pm 8'9$ lpm vs $63'4 \pm 7'8$ lpm, $p=0'047$) como el doble producto (PA sistólica x FC: tratados 9412, no tratados 8716, normotensos 7589, $p=0'001$) estaban aumentados en aquéllos con HTA comparados con los normotensos. La sensibilidad insulínica determinada por glucemia basal plasmática en ayunas, el índice de

disposición y el índice de Matsuda fueron ligeramente peores en los pacientes con HTA en tratamiento, pero estas diferencias desaparecieron tras normalizar por MM, MG, edad y actividad física.

No se observaron diferencias en el GEB entre sujetos con HTA tratados o no tratados, por lo que ambos grupos con HTA se unieron para ser comparados con los normotensos. Aunque el GEB fue un 6,9 % mayor en el grupo con HTA que en los normotensos (1777 ± 86 vs 1663 ± 383 kcal/día; $p=0,044$), este hallazgo no fue significativo cuando se ajustó por MM y MG. Este resultado tampoco se modificó al considerar edad, distancia caminada diaria o VO_{2max} .

El análisis de regresión múltiple sugirió que la variable que mejor predijo el GEB en sujetos tanto con HTA como normotensos fue la MM corporal total, siendo la edad un valor predictivo negativo en ambos grupos. En aquéllos con HTA, el doble producto también predijo el GEB y, cuando se consideró el total de la muestra, también la MG corporal total predecía el GEB.

Discusión

En este trabajo se halló que el GEB en pacientes con HTA y obesidad o sobrepeso está ligeramente elevado en términos absolutos en comparación a aquéllos con obesidad y sobrepeso sin HTA. Sin embargo, esta diferencia desapareció tras ajustar por composición corporal, edad, actividad física y VO_{2max} . Los pacientes con obesidad o sobrepeso presentaron un doble producto aumentado en reposo, lo que podría explicar en parte el GEB aumentado. Con la ecuación de Hoeft (129) se calculó que los pacientes con HTA presentaban un VO_{2max} un 15 % superior a los normotensos. Estos datos son coherentes con trabajos previos donde se describió un GEB aumentado en sujetos con obesidad e HTA comparado con normotensos (110) y se estimó que el consumo miocárdico de oxígeno supone un 11 % del GEB total en humanos (130).

La contribución de la MG se exploró con el análisis de regresión múltiple y de covarianza y se halló que ésta explica buen parte del aumento del GEB en la HTA. Como se ha comentado anteriormente, la MG adquiere más protagonismo en el GEB cuanto más predomina en la composición corporal total. Además, ya se mencionó que la MG influye por mecanismos bioquímicos sobre el GEB, como la elevación de la leptina con

estímulo del SNS y el aumento de los niveles circulantes de hormonas tiroideas (131).

Como limitaciones de este trabajo pueden nombrarse el hecho de que se trata de una investigación transversal y que la PA de los HTA tratados no fue inferior a la de los no tratados, lo cual podría establecer diferencias que no pudieron apreciarse, sobre todo con un uso más intensivo de ciertas familias farmacológicas trascendentes, como el efecto de los BB sobre el SNS. Tampoco se pudieron explorar los hallazgos en personas de etnias distintas a la caucásica ni en ancianos, puesto que no fueron incluidos en la población reclutada.

El tratamiento de la HTA con inhibidores de la ECA (IECAs) o bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) y GEB: un estudio transversal

Pedrianes-Martin PB, Martin-Rincon M, Morales-Alamo D, Perez-Suarez I, Perez-Valera M, Galvan-Alvarez V, et al. Treatment of hypertension with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and resting metabolic rate: A cross-sectional study. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2021;23(12):2106-14

Este trabajo también se basó en la población del estudio original descrito más arriba sobre ejercicio para pérdida de peso en pacientes con HTA. Su interés se debe al uso amplio de IECAs y ARA2 en el tratamiento de la HTA, interfiriendo éstos en los efectos del eje RAA a distintos niveles, con la consiguiente modificación de los mecanismos que relacionan obesidad, HTA y GEB, como se ha revisado previamente. El objetivo principal fue evaluar si el GEB se modificaba en pacientes con HTA que recibían IECAs o ARA2 tras ajustar por MG, MM, edad y actividad física, los cuales afectan al GEB de sujetos con HTA, como se observó en el estudio anterior. La hipótesis de trabajo fue que los pacientes que recibían alguno de estos fármacos presentarían menor GEB por kg de MM en pacientes con HTA comparación con pacientes con HTA sin tratamiento.

Metodología

Recordemos que, de los 174 sujetos incluidos, 51 V y 42 M padecían HTA. De ellos, 30 V y 19 M no recibían tratamiento y sirvieron como grupo de control. Un total de 29 pacientes (16 V y 13 M) tomaban IECAs o ARA2. Los procedimientos de mediciones antropométricas, realización de DXA y CI y obtención de muestras analíticas son idénticos a los explicados en la publicación anterior.

Análisis estadístico

El cálculo muestral para detectar una diferencia de al menos el 10 % entre grupos fue de 26 sujetos, asumiendo que la desviación típica del GEB sería de un 16 % del valor medido con una potencia del 80 % y en error α del 5 % (significación estadística si $p < 0.05$). Los resultados se expresan en medias más la desviación típica. Se comprobó la distribución normal con el test de Kolmogorov-Smirnov y los datos alejados de la distribución de Gauss se transformaron logarítmicamente antes de su análisis. El test t para muestras no pareadas se usó para comprar las características basales de los pacientes. El ANOVA se empleó para evaluar las diferencias en el GEB entre personas con HTA tratados con IECAs o ARA2A y no tratados, tomando el sexo como factor interindividual. Se continuó con ANCOVA con la MG, MM, edad, doble producto y actividad física como covariables. Se llevó a cabo un análisis multivariante para averiguar qué factor se asociaba mejor con el GEB.

Resultados

Las características basales de los pacientes fueron las siguientes: no hubo diferencias en la edad (43'5V/43M; $p=0.82$); IMC (34V/33'5M kg/m^2 , $p=0.43$); $\text{VO}_{2\text{max}}$ por MM (43'6 V/41'2M ml/kg x min , $p=0.12$). Las mujeres presentaron mayor porcentaje de MG (37'7 % V/47'6 % M, $p < 0.001$) y los varones eran físicamente más activos que las mujeres (7'6V/5'7M km/día , $p < 0.004$).

Los pacientes tratados con IECAs/ARA2 presentaron un $\text{VO}_{2\text{max}}$ por MM ligeramente inferior que los pacientes con HTA sin tratamiento (varones 41'5 vs 44'8 ml/kg x min , mujeres 39'5 vs 42'5 ml/kg x min , $p=0.045$). Los valores de PA fueron similares entre pacientes con HTA tratada o no tratada y tampoco hubo diferencias en el doble producto, aunque hubo interacción por tratamiento (varones no tratados 8716 ± 1307 vs IECAs/BRA 9696 ± 2658 lpm x mmHg , mujeres no tratadas 9113 ± 1273 vs IECAs/ARA2 8267 ± 1602 lpm x mmHg , $p=0.03$).

El GEB absoluto fue mayor en varones, pero ajustado por MM fue superior en mujeres, concretamente un 15 % mayor en mujeres con HTA sin tratamiento (36'9 vs 32 kcal/kg MM x día , $p=0.026$). Tras ajustar por MM como covariable, el GEB fue un 6 %

menor en aquéllos tratados con IECAs/ARA2 (1718, IC 95% 1644–1795 vs 1828, IC 95% 1766-1892 kcal/día, $p=0.028$). Analizar la MG como covariable no modificó este resultado, pero al añadir también edad y doble producto, las diferencias entre tratados y no tratados no se observaron. Al añadir la distancia diaria caminada y los niveles de T4 total, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El análisis de regresión múltiple mostró que la MM, la edad y el doble producto justifican el 78 % de la variabilidad del GEB ($R^2=0.78$, $p < 0.001$). Por el contrario, la MG, la distancia caminada y la T4 total no mejoraron el modelo predictivo.

Discusión

En este estudio se observó que las mujeres con HTA y obesidad o sobrepeso presentan un GEB más alto que los varones; y que los pacientes con obesidad y sobrepeso en tratamiento con IECAs o ARA2 tienen un GEB algo menor. Numéricamente estas diferencias sólo son del 2.9 % tras ajustar por MM, MG, edad, doble producto y actividad física (según distancia caminada al día). Dada la marcada interacción por tratamiento según sexos, puede intuirse que el bloqueo del sistema RAA en mujeres disminuye el GEB.

Dado que las mujeres con HTA presentaron un GEB ajustado por MM superior a los varones que no se modificó al normalizarlo por MG, debe haber otros mecanismos que justifiquen estos datos. Una explicación podría ser que se ha descrito una mayor actividad del sistema RAA en mujeres obesas con HTA (132). Además, se han publicado trabajos donde la respuesta de la actividad simpática nerviosa muscular al frío es mayor en mujeres de más de 60 años (133). Este efecto parece mediado por insulina, pero las concentraciones de insulina basal entre mujeres tratadas con IECAs/ARA2 y no tratadas no fueron diferentes. El bloqueo de la AT2, que se halla incrementada en la obesidad y es estimuladora del SNS, como se comentó en la introducción de esta tesis, podría normalizar el GEB en mujeres tratadas, dado que no hubo diferencias entre sexos en GEB por MM en sujetos tratados. Esto es reforzado por el hallazgo de interacción por sexo y tratamiento encontrado en el estudio.

La distinta respuesta entre sexos al tratamiento con IECAs/ARA2 podría deberse a un dimorfismo en el equilibrio entre la AT2 y su metabolito antgotensina 1-7, la última con efecto antiinflamatorio y vasodilatador. En experimentos con modelos animales se ha visto

que la obesidad aumenta los niveles de AT2 pero disminuye la angiotensina 1-7 en los machos, con efecto totalmente contrario en las hembras (134). El hecho de que el tratamiento con estas familias farmacológicas normalice el GEB en mujeres con obesidad o sobrepeso apoya que la AT2 tiene efecto termogénico en humanos, al igual que sucede en modelos murinos, como se revisó en la introducción de esta tesis.

Las principales limitaciones de este trabajo radican en que se trata de un estudio transversal y en que el tamaño de la muestra no es muy amplio. Además, en general las mujeres presentaron un porcentaje de MG superior al de los varones y esto podría originar diferencias entre sexos si este parámetro se igualara.

El tamaño de la musculatura tenar de la mano no dominante medido por ecografía se correlaciona con la MM total en voluntarios sanos

Pedrianes-Martin PB, Hernanz-Rodriguez GM, Gonzalez-Martin JM, Perez-Valera M, De Pablos-Velasco PL. Ultrasonographic Size of the Thenar Muscles of the Nondominant Hand Correlates with Total Body Lean Mass in Healthy Subjects. *Academic radiology*. 2021;28(4):517-23

Como se ha comentado, la proporción de MM y MG corporal tiene trascendencia en el riesgo de ECV, pero también influye en el pronóstico de varias patologías y en la posibilidad de complicaciones postquirúrgicas (135). Se han mencionado técnicas diagnósticas para medir masa muscular como la DXA, el TAC o la RM, pero éstas no siempre son accesibles y muchas implican cierta dosis de radiación, especialmente si se trata de pacientes ambulatorios que no precisan su realización por su patología de base. Por este motivo, en los últimos años se han desarrollado métodos de cuantificación de compartimentos corporales mediante ultrasonidos, cuyas ventajas ya fueron citadas anteriormente. Además, la escala de grises puede usarse para calificar la calidad y la fuerza muscular (136). Varias publicaciones describen el uso de la ecografía para determinar el tamaño muscular en los miembros inferiores midiendo el cuádriceps (137), pero acceder a músculos de los miembros superiores permitiría una realización más rápida, al no requerir la retirada de ropa ni la posición en decúbito, además de ser viable en personas con amputaciones de miembros inferiores.

El objetivo de este estudio observacional fue determinar la correlación entre la profundidad y la anchura de la masa muscular de la eminencia tenar de la mano no dominante medida por ecografía con la masa muscular corporal obtenida por BIA y DXA en sujetos sanos. La hipótesis de trabajo fue que la masa muscular corporal puede ser predicha con exactitud midiendo la masa muscular tenar en sujetos sanos ambulatorios.

Se eligió la mano no dominante porque incluso un paciente encamado puede desarrollar tareas manuales instrumentales básicas como manipular cubiertos, cepillarse los dientes o peinarse con su mano dominante, por lo que se no reflejaría la posible atrofia corporal predominante en una situación de enfermedad.

Metodología

Se ofreció participar en el estudio a todas las personas que acudían a consultas externas de Endocrinología, tanto personal sanitario como pacientes, a condición de que fueran adultos (edad > 18 años) y no presentaran trastornos neurocognitivos. Se excluyeron pacientes con patología neuromuscular, neoplasias o en tratamiento con glucocorticoides, insulina o sulfonilureas para evitar circunstancias que alteran el anabolismo o catabolismo musculares normales.

Se obtuvieron datos antropométricos de peso y talla (estadiómetro y pesa Seca), pliegues cutáneos tricipitales (caliper Holtain/Tanner Whitehouse) y circunferencia del brazo (cinta métrica). Los parámetros calculados fueron el IMC, el índice de masa libre de grasa ($FFMI = \text{masa libre grasa}/\text{m}^2$) y área muscular del brazo ($AMB = [(\text{circunferencia del brazo} - (3'14 \times \text{pliegue tricipital})]^2 / [4'3 \times 3'14], \text{mm}^2$). Se registró la mano dominante y se evaluó la actividad física habitual con la versión reducida del cuestionario iPAQ. También se midió la fuerza de prensión manual con dinamómetro (Jamar). A todos los participantes se les realizó BIA (TANITA TBT300) y DXA (Lunar, General Electric).

Se les realizó ecografía de ambas manos a todos los voluntarios (equipo Toshiba Nemio XG con sonda PLM-805AT a 8 MHz), siempre por el mismo operador. La mano se colocaba horizontal sobre una superficie plana para la identificación de las principales estructuras musculotendinosas: abductor corto del pulgar (ACP), flexor corto del pulgar (FCP), oponente del pulgar (OP) y tendón del flexor largo del pulgar. Se estableció como eje la línea recta imaginaria que atraviesa las falanges del pulgar y se llevaron a cabo mediciones longitudinales y transversales a dicho eje. Se tomó la cifra más elevada de cada medición para el análisis posterior. La profundidad muscular comprendía al ACP y al FCP con la sonda longitudinal, mientras que en el plano transversal se midió también la profundidad (excluyendo al OP) y la anchura del ACP. Las medidas ecográficas se compararon con la composición corporal, los parámetros antropométricos y los valores dinamométricos para explorar la correlación estadística.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como medias, desviación típica y cuartiles. La normalidad se comprobó con el test de Saphiro-Wilk. Las variables cualitativas se muestran en frecuencia y porcentajes. Para determinar si existe correlación entre las variables numéricas se usó el test de correlación de Pearson. La significación estadística se consideró cuando la $p < 0.05$. El software empleado para el análisis fue el R Core Team 2018.

Resultados

La ecografía de la mano y la dinamometría se realizó a un total de 83 sujetos. Los datos antropométricos se obtuvieron de 76 voluntarios (en 7 casos se detectó error de calibración del plicómetro y se desecharon), mientras que se llevó a cabo la BIA en 64 y la DXA en 29 participantes, dependiendo de si éstos podían desplazarse a las instalaciones extrahospitalarias donde se encontraba el aparataje (campus de la Universidad de Las Palmas de G.C.).

Las características basales halladas fueron: edad 43'6 años; varones 43'3 % / mujeres 56'5 %; IMC 24'95 kg/m²; perímetro de cintura 89'6 cm; MM por BIA 74'02 %; MM por DXA 59'2 %; FFMI 16'34 kg/m²; un 62'79 % practicaba deporte regularmente y un 16'28 % eran trabajadores manuales (administrativos, construcción, etc). La mano derecha fue la dominante en la mayoría de los casos (89'16 %).

En cuanto a las medidas ecográficas, las medidas promedio en el eje longitudinal fueron de 12'06 mm de profundidad tenar izquierda y 12'69 mm derecha; mientras que en el eje transversal fueron de profundidad tenar izquierda 12'17 mm, derecha 12'9 mm, anchura tenar izquierda 38'34 mm y derecha 39'35 mm.

Todos los parámetros musculares explorados, salvo el área muscular del brazo, fueron más altos en la mano dominante: dinamometría ($p < 0.001$), profundidad tenar longitudinal ($p < 0.001$), profundidad tenar transversal ($p < 0.001$) y anchura tenar transversal ($p = 0.005$). La correlación estadística más intensa entre los parámetros musculares ecográficos se observó entre profundidad tenar longitudinal y FFMI ($r = 0.63$, $p < 0.001$, IC

95% 0'34-0'81); profundidad tenar longitudinal y dinamometría ($r = 0'72$, $p < 0'001$, IC 95% 0'59-0'81); profundidad tenar longitudinal y MM por DXA ($r = 0'76$, $p < 0'001$, IC 95% 0'54-0'88); y profundidad tenar transversal y MM por DXA ($r = 0'81$, $p < 0'001$, IC 95% 0'63-0'91).

Discusión

En este trabajo se halló que la medición de la masa muscular en la mano no dominante tiene buena correlación con la medición de MM por DXA, considerada la prueba de referencia para estimar composición corporal. Además, tal como se planteaba al diseñar el estudio, la masa muscular de la mano dominante fue superior a la de la mano no dominante. En comparación con las otras técnicas diagnósticas de composición corporal, la ecografía tiene la ventaja de no ser afectada por el edema subcutáneo (que alteraría los pliegues cutáneos) y no emite ningún tipo de radiación, además de ser fácilmente accesible.

La musculatura manual se había evaluado en otros trabajos, como midiendo el grosor del músculo adductor corto del pulgar (gACT) con plicómetro, aunque sin relacionarlo con mediciones de compartimentos corporales. En un estudio desarrollado en Brasil, el gACT tuvo correlación con el mini nutritional assessment, la circunferencia del brazo y de pantorrilla y con la dinamometría (138). En otro trabajo sobre pacientes críticos, los valores alterados de gACT se asociaron con más mortalidad y mayor estancia hospitalaria (139). Este mismo músculo y los interóseos se estudiaron en un trabajo sobre 36 mujeres con anorexia nerviosa en el que se encontró gran dificultad técnica para diferenciar cada músculo individual y se concluyó que la reganancia de peso en esta muestra se debió principalmente al aumento de la MG.

Pueden argumentarse como limitaciones del estudio la realización de todas las mediciones por un mismo operador, careciéndose de datos sobre variabilidad inter-individual; la no inclusión de pacientes con sarcopenia ni obesidad; y la falta de un valor de corte claro como referencia para diagnosticar a los pacientes como dentro o fuera de la normalidad.

5. CONCLUSIONES

De la primera publicación se extrae que los sujetos con obesidad y sobrepeso e HTA tienen un GEB algo superior que la misma población sin HTA mediado por un aumento del consumo miocárdico de oxígeno secundario a una elevación de la FC y la PA sistólica. También puede intuirse que la mayor activación del SNS contribuyó a los resultados, aunque esto no se cuantificó en el estudio, pero la relación entre HTA y SNS fue explicada en la introducción de esta tesis y hay datos sólidos que explican su fisiopatología. Globalmente, este trabajo indica que la HTA se asocia con un GEB aumentado y una menor sensibilidad insulínica. Los resultados abren la puerta a investigar si los cambios en el doble producto con ejercicio o fármacos modificarían el GEB. También aportan argumentos para recomendar de forma sistemática la realización de ejercicio en pacientes con FRCV y sobrepeso u obesidad, dada la su influencia positiva sobre el GEB y la sensibilidad insulínica en pacientes con HTA.

El segundo trabajo indica que hay diferencias en el GEB entre sexos, siendo éste mayor en mujeres cuando se ajusta por cantidad de masa magra. Como hallazgo a destacar, se observó que estas diferencias desaparecieron en aquéllos tratados con IECAs o ARA2A, sugiriendo que bloquear el sistema RAA puede normalizar el GEB en pacientes con HTA y obesidad o sobrepeso. Estos hallazgos inciden en la importancia del eje RAA en el control del GEB, como se revisó en la introducción de esta obra, y la incidencia de dos familias farmacológicas comunes en el tratamiento de la HTA no sólo sobre la PA, sino sobre otros parámetros corporales como la termogénesis. Estos datos podrían replantear el abordaje de la HTA en esta población, donde la pérdida de peso es muy útil, puesto que en los últimos años han aparecido opciones terapéuticas que reducen la PA y disminuyen la masa corporal, como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) (140).

La tercera publicación describe un método novedoso para medir masa muscular, de forma que a partir de los datos de la mano no dominante se puede estimar la masa muscular corporal total y relacionarla con aceptable exactitud con la composición corporal. Además, esta técnica no implica ningún riesgo para la salud de los pacientes, ya que se basa en los ultrasonidos y es sencilla de realizar y accesible en la mayoría de los ámbitos, tanto hospitalarios como ambulatorios. Por el momento no se dispone de datos para

establecer puntos de corte para el diagnóstico de sarcopenia, pero sí que permitiría evaluar sucesivamente a los pacientes y cuantificar posibles cambios en su composición corporal según se hayan realizado modificaciones a la dieta y al ejercicio. Una disminución del tejido adiposo con aumento de la MM reduciría notablemente el riesgo de ECV de los pacientes y constataría el buen cumplimiento y eficacia de las medidas recomendadas.

En conjunto, los estudios incluidos en esta tesis doctoral resaltan la importancia que tiene la composición corporal sobre el GEB y la aparición de FRCV, como la HTA. Esto es especialmente llamativo cuando predomina el tejido adiposo, puesto que la obesidad condiciona cambios en la producción y secreción de diversos mediadores bioquímicos (como leptina, adiponectina e insulina) y en el uso de sustratos energéticos en los distintos subtipos de adipocitos (tejido adiposo blanco, marrón o beige). Además, la estimulación del SNS y del eje RAA en la obesidad no sólo contribuyen de manera directa al desarrollo de HTA, sino que a su vez provocan cambios en el GEB que pueden ser modulados farmacológicamente, como se ha visto con el uso de los IECAs y ARA2. Esto podría tener implicaciones a la hora de diseñar estrategias para la pérdida de peso eficaz en los pacientes con obesidad, cada vez más prevalente, y en la elección de las terapias para tratar los FRCV.

También se ha descrito una nueva herramienta diagnóstica sencilla, inocua y barata basada en ultrasonidos que facilitaría objetivar el cumplimiento y eficacia de la dieta (y más aún del ejercicio físico) recomendado a personas que partan de una baja proporción de MM. Probablemente, uno de los subgrupos de pacientes en los que más útil sería este método es en la obesidad sarcopénica, que se produce en pacientes con IMC elevado con escasez relativa de MM, puesto que se asocia a mayor mortalidad y ECV (141). Dado que esta condición es cada vez más común (en la encuesta NHANES III, de acuerdo a valores de IMC y BIA, su prevalencia en personas mayores de 60 años fue del 18'1 % en mujeres y del 42'9 % en varones (142)), la rentabilidad de esta prueba podría aumentar a corto plazo.

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Zeng Q, Dong SY, Sun XN, Xie J, Cui Y. Percent body fat is a better predictor of cardiovascular risk factors than body mass index. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2012;45(7):591-600.
- [2] Lee DH, Giovannucci EL. Body composition and mortality in the general population: A review of epidemiologic studies. *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ)*. 2018;243(17-18):1275-85.
- [3] Padwal R, Leslie WD, Lix LM, Majumdar SR. Relationship Among Body Fat Percentage, Body Mass Index, and All-Cause Mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016;164(8):532-41.
- [4] Zong G, Zhang Z, Yang Q, Wu H, Hu FB, Sun Q. Total and regional adiposity measured by dual-energy X-ray absorptiometry and mortality in NHANES 1999-2006. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2016;24(11):2414-21.
- [5] Jayawardena R, Jeyakumar DT, Misra A, Hills AP, Ranasinghe P. Obesity: A potential risk factor for infection and mortality in the current COVID-19 epidemic. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(6):2199-203.
- [6] Liu X, Xie L, Zhu W, Zhou Y. Association of body mass index and all-cause mortality in patients after cardiac surgery: A dose-response meta-analysis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2020;72:110696.
- [7] Khorgami Z, Sclabas GM, Aminian A, Lau PJ, Chow GS, Malgor RD, et al. Mortality in open abdominal aortic surgery in patients with morbid obesity. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2019;15(6):958-63.
- [8] Woo SH, Cha DH, Park EC, Kim SJ. The association of under-weight and obesity with mortality after hip arthroplasty. *Age and ageing*. 2019;48(1):94-100.
- [9] Alsiö Å, Nasic S, Ljungström L, Jacobsson G. Impact of obesity on outcome of severe bacterial infections. *PLoS one*. 2021;16(5):e0251887.
- [10] Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Taube M, et al. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1535-43.
- [11] Tzelves L, Xenou D, Skolarikos A, Varkarakis I, Deliveliotis C, Terpos E, et al. Association of obesity and other anthropometric characteristics with bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2021;26(3):1040-55.
- [12] Petrelli F, Cortellini A, Indini A, Tomasello G, Ghidini M, Nigro O, et al. Association of Obesity With Survival Outcomes in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*. 2021;4(3):e213520.
- [13] Executive Summary of 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(19):2486-97.
- [14] Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL, Jr., et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115(21):2761-88.
- [15] Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends in cardiovascular medicine*. 2016;26(4):364-73.
- [16] Lee CM, Colagiuri R, Magliano DJ, Cameron AJ, Shaw J, Zimmet P, et al. The cost of diabetes in adults in Australia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(3):385-90.
- [17] Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116(1):39-48.
- [18] Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2549-57.
- [19] Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920-2.
- [20] Janghorbani M, Aminorroaya A, Amini M. Comparison of Different Obesity Indices for Predicting Incident Hypertension. High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension. 2017;24(2):157-66.
- [21] Nogueira Leite N, Cota BC, Gotine AREM, Prado Rocha DMU, Pereira PF, Hermsdorff HHM. Visceral adiposity index is positively associated with blood pressure: A systematic review. *Obesity research & clinical practice*. 2021;15(6):546-56.
- [22] Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circulation research*. 2007;101(1):27-39.

- [23] Asferg C, Møgelvang R, Flyvbjerg A, Frystyk J, Jensen JS, Marott JL, et al. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study. *Am J Hypertens*. 2010;23(3):327-33.
- [24] Shankar A, Xiao J. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2010;56(4):623-8.
- [25] Chrysant SG. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2019;21(5):555-9.
- [26] Liu J, Chen Y, Cai K, Gong Y. Association of metabolic syndrome with cardiovascular outcomes in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*. 2021;44(11):2333-40.
- [27] Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart failure*. 2013;1(2):93-102.
- [28] Perrone-Filardi P, Paolillo S, Costanzo P, Savarese G, Trimarco B, Bonow RO. The role of metabolic syndrome in heart failure. *European heart journal*. 2015;36(39):2630-4.
- [29] Alpert MA, Lambert CR, Panayiotou H, Terry BE, Cohen MV, Massey CV, et al. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. *The American journal of cardiology*. 1995;76(16):1194-7.
- [30] Engeli S, Böhnke J, Feldpausch M, Gorzelniak K, Janke J, Bátkai S, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*. 2005;54(10):2838-43.
- [31] Rajesh M, Bátkai S, Kechrid M, Mukhopadhyay P, Lee WS, Horváth B, et al. Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*. 2012;61(3):716-27.
- [32] Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(4 Suppl A):6a-13a.
- [33] Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292(20):2471-7.
- [34] Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med*. 2005;118(5):489-95.
- [35] Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clinical electrophysiology*. 2015;1(3):139-52.
- [36] Mahajan R, Wong CX. Obesity and Metabolic Syndrome in Atrial Fibrillation: Cardiac and Noncardiac Adipose Tissue in Atrial Fibrillation. *Cardiac electrophysiology clinics*. 2021;13(1):77-86.
- [37] Mahajan R, Kuklik P, Grover S, Brooks AG, Wong CX, Sanders P, et al. Cardiovascular magnetic resonance of total and atrial pericardial adipose tissue: a validation study and development of a 3 dimensional pericardial adipose tissue model. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15(1):73.
- [38] Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JP, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(1):1-11.
- [39] Fan J, Song Y, Chen Y, Hui R, Zhang W. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *International journal of cardiology*. 2013;168(5):4761-8.
- [40] Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(14):1113-32.
- [41] Dublin LI. The influence of weight on certain causes of death. *Human Biol*. 1930;2(159).
- [42] Levy RL, White PD, et al. Overweight; its prognostic significance in relation to hypertension and cardiovascular-renal diseases. *Journal of the American Medical Association*. 1946;131:951-3.
- [43] Young JB, Macdonald IA. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1992;16(12):959-67.
- [44] Bentley-Lewis R, Adler GK, Perlstein T, Seely EW, Hopkins PN, Williams GH, et al. Body mass index predicts aldosterone production in normotensive adults on a high-salt diet. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4472-5.
- [45] Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, et al. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease. *Nature medicine*. 2008;14(12):1370-6.
- [46] Scott CL. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*. 2003;92(1a):35i-42i.
- [47] Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;892:91-107.
- [48] García Casilimas GA, Martin DA, Martínez MA, Merchán CR, Mayorga CA, Barragán AF. Pathophysiology of

- hypertension secondary to obesity. *Archivos de cardiologia de Mexico*. 2017;87(4):336-44.
- [49] Lambert E, Straznicki N, Schlaich M, Esler M, Dawood T, Hotchkin E, et al. Differing pattern of sympathoexcitation in normal-weight and obesity-related hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2007;50(5):862-8.
- [50] Deng G, Yin L, Liu W, Liu X, Xiang Q, Qian Z, et al. Associations of anthropometric adiposity indexes with hypertension risk: A systematic review and meta-analysis including PURE-China. *Medicine*. 2018;97(48):e13262.
- [51] Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):12.
- [52] Cypess AM, Kahn CR. Brown fat as a therapy for obesity and diabetes. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2010;17(2):143-9.
- [53] Kim KH, Kim YH, Son JE, Lee JH, Kim S, Choe MS, et al. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage. *Cell research*. 2017;27(11):1309-26.
- [54] Das E, Moon JH, Lee JH, Thakkar N, Pausova Z, Sung HK. Adipose Tissue and Modulation of Hypertension. *Current hypertension reports*. 2018;20(11):96.
- [55] Yang SJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clinical endocrinology*. 2011;75(4):464-9.
- [56] Hasdai D, Rizza RA, Holmes DR, Jr., Richardson DM, Cohen P, Lerman A. Insulin and insulin-like growth factor-I cause coronary vasorelaxation in vitro. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1998;32(2):228-34.
- [57] Guan B, Liu L, Li X, Huang X, Yang W, Sun S, et al. Association between epicardial adipose tissue and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2021;31(9):2547-56.
- [58] Chang L, Garcia-Barrio MT, Chen YE. Perivascular Adipose Tissue Regulates Vascular Function by Targeting Vascular Smooth Muscle Cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2020;40(5):1094-109.
- [59] Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes & development*. 2012;26(3):271-81.
- [60] Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessì-Fulgheri P, Zhang C, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest*. 2012;122(3):1022-36.
- [61] Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. *Obesity research*. 2000;8(3):270-8.
- [62] Kritchevsky SB, Beavers KM, Miller ME, Shea MK, Houston DK, Kitzman DW, et al. Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PloS one*. 2015;10(3):e0121993.
- [63] Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients*. 2019;11(7).
- [64] Clauss S, Wakili R, Hildebrand B, Käb S, Hoster E, Klier I, et al. MicroRNAs as Biomarkers for Acute Atrial Remodeling in Marathon Runners (The miRathon Study--A Sub-Study of the Munich Marathon Study). *PloS one*. 2016;11(2):e0148599.
- [65] Fonseca-Junior SJ, Sá CG, Rodrigues PA, Oliveira AJ, Fernandes-Filho J. Physical exercise and morbid obesity: a systematic review. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*. 2013;26 Suppl 1:67-73.
- [66] Börjesson M, Onerup A, Lundqvist S, Dahlöf B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *British journal of sports medicine*. 2016;50(6):356-61.
- [67] Zanolli L, Di Pino A, Terranova V, Di Marca S, Pisano M, Di Quattro R, et al. Inflammation and ventricular-vascular coupling in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2018;28(12):1222-9.
- [68] Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1481-6.
- [69] Werner N, Nickenig G. From fat fighter to risk factor: the zigzag trek of leptin. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(1):7-9.
- [70] Mahmud A, Feely J. Adiponectin and arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2005;18(12 Pt 1):1543-8.
- [71] Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2014;15(8):509-24.
- [72] Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of blood pressure, hypertensive complications, and antihypertensive drug responses. *Pharmacogenomics*. 2003;4(1):53-65.
- [73] Shi C, Huang F, Gu X, Zhang M, Wen J, Wang X, et al. Adipogenic miRNA and meta-signature miRNAs involved

in human adipocyte differentiation and obesity. *Oncotarget*. 2016;7(26):40830-45.

[74] Improta Caria AC, Nonaka CKV, Pereira CS, Soares MBP, Macambira SG, Souza BSF. Exercise Training-Induced Changes in MicroRNAs: Beneficial Regulatory Effects in Hypertension, Type 2 Diabetes, and Obesity. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(11).

[75] Himmelmann A, Svensson A, Hansson L. Influence of sex on blood pressure and left ventricular mass in adolescents: the Hypertension in Pregnancy Offspring Study. *Journal of human hypertension*. 1994;8(7):485-90.

[76] Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *Journal of human hypertension*. 1997;11(8):507-14.

[77] Chapman AB, Zamudio S, Woodmansee W, Merouani A, Osorio F, Johnson A, et al. Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy. *Am J Physiol*. 1997;273(5):F777-82.

[78] Siamopoulos KC, Papanikolaou S, Elisaf M, Theodorou J, Pappas H, Papanikolaou N. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive pregnant women. *Journal of human hypertension*. 1996;10 Suppl 3:S51-4.

[79] Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovascular research*. 2002;53(3):688-708.

[80] Crane MG, Harris JJ, Winsor W, 3rd. Hypertension, oral contraceptive agents, and conjugated estrogens. *Ann Intern Med*. 1971;74(1):13-21.

[81] Dubey RK, Jackson EK. Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical, and molecular mechanisms. *American journal of physiology Renal physiology*. 2001;280(3):F365-88.

[82] Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova Z, Karas RH, Mendelsohn ME, Shaul PW. Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J Clin Invest*. 1999;103(3):401-6.

[83] White RE, Darkow DJ, Lang JL. Estrogen relaxes coronary arteries by opening BKCa channels through a cGMP-dependent mechanism. *Circulation research*. 1995;77(5):936-42.

[84] Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derx FH, Kürzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation*. 1997;95(1):39-45.

[85] Morey AK, Pedram A, Razandi M, Prins BA, Hu RM, Biesiada E, et al. Estrogen and progesterone inhibit vascular smooth muscle proliferation. *Endocrinology*. 1997;138(8):3330-9.

[86] Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation*. 2002;106(20):2533-6.

[87] Jones PP, Snitker S, Skinner JS, Ravussin E. Gender differences in muscle sympathetic nerve activity: effect of body fat distribution. *Am J Physiol*. 1996;270(2 Pt 1):E363-6.

[88] Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr*. 1986;44(6):739-46.

[89] Matsukawa T, Sugiyama Y, Watanabe T, Kobayashi F, Mano T. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Am J Physiol*. 1998;275(5):R1600-4.

[90] Heymsfield SB. Energy expenditure-body size associations: molecular coordination. *European journal of clinical nutrition*. 2018;72(9):1314-9.

[91] Jamy AD. Nutrition in Specific Clinical Situations: Obesity. In: Heimbürger DC, Ard, A.D., editor. *Handbook of Clinical Nutrition*. 4^o ed. St. Louis, MO, USA: Mosby/Elsevier; 2006. p. 371-400.

[92] Carneiro IP, Elliott SA, Siervo M, Padwal R, Bertoli S, Battezzati A, et al. Is Obesity Associated with Altered Energy Expenditure? *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2016;7(3):476-87.

[93] Heymsfield SB, Smith B, Dahle J, Kennedy S, Fearnbach N, Thomas DM, et al. Resting Energy Expenditure: From Cellular to Whole-Body Level, a Mechanistic Historical Perspective. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2021;29(3):500-11.

[94] Heymsfield SB, Bourgeois B, Thomas DM. Assessment of human energy exchange: historical overview. *European journal of clinical nutrition*. 2017;71(3):294-300.

[95] Elia M. Organ and tissue contribution to metabolic rate. In: Kinney JM, Tucker HN, editors. *Energy Metabolism: Tissue Determinants and Cellular Corollaries*. New York: Raven Press; 1992. p. 61-79.

[96] Gobel FL, Norstrom LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation*. 1978;57(3):549-56.

[97] Kleiber M. Body size and metabolism. *Hilgardia*. 1932;6:315-51.

[98] Jones A, Jr., Shen W, St-Onge MP, Gallagher D, Heshka S, Wang Z, et al. Body-composition differences between African American and white women: relation to resting energy requirements. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):780-6.

[99] Gould LM, Hirsch KR, Blue MNM, Cabre HE, Brewer GJ, Smith-Ryan AE. Effects of adiposity and body composition on adjusted resting energy expenditure in women. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*. 2022;34(2):e23610.

[100] Bosy-Westphal A, Müller MJ, Boschmann M, Klaus S, Kreyman G, Lührmann PM, et al. Grade of adiposity

- affects the impact of fat mass on resting energy expenditure in women. *The British journal of nutrition*. 2009;101(4):474-7.
- [101] Woods AL, Rice AJ, Garvican-Lewis LA, Walleit AM, Lundy B, Rogers MA, et al. The effects of intensified training on resting metabolic rate (RMR), body composition and performance in trained cyclists. *PLoS one*. 2018;13(2):e0191644.
- [102] Müller MJ, Enderle J, Pourhassan M, Braun W, Eggeling B, Lagerpusch M, et al. Metabolic adaptation to caloric restriction and subsequent refeeding: the Minnesota Starvation Experiment revisited. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):807-19.
- [103] Miller T, Mull S, Aragon AA, Krieger J, Schoenfeld BJ. Resistance Training Combined With Diet Decreases Body Fat While Preserving Lean Mass Independent of Resting Metabolic Rate: A Randomized Trial. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2018;28(1):46-54.
- [104] Stiegler P, Cunliffe A. The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2006;36(3):239-62.
- [105] Aristizabal JC, Freidenreich DJ, Volk BM, Kupchak BR, Saenz C, Maresh CM, et al. Effect of resistance training on resting metabolic rate and its estimation by a dual-energy X-ray absorptiometry metabolic map. *European journal of clinical nutrition*. 2015;69(7):831-6.
- [106] Ashtary-Larky D, Bagheri R, Abbasnezhad A, Tinsley GM, Alipour M, Wong A. Effects of gradual weight loss v. rapid weight loss on body composition and RMR: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nut*. 2020;124(11):1121-32.
- [107] Claflin KE, Sandgren JA, Lambert AM, Weidemann BJ, Littlejohn NK, Burnett CM, et al. Angiotensin AT1A receptors on leptin receptor-expressing cells control resting metabolism. *J Clin Invest*. 2017;127(4):1414-24.
- [108] Grobe JL, Grobe CL, Beltz TG, Westphal SG, Morgan DA, Xu D, et al. The brain Renin-angiotensin system controls divergent efferent mechanisms to regulate fluid and energy balance. *Cell metabolism*. 2010;12(5):431-42.
- [109] Astrup A, Buemann B, Gluud C, Bennett P, Tjur T, Christensen N. Prognostic markers for diet-induced weight loss in obese women. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1995;19(4):275-8.
- [110] Kunz I, Schorr U, Klaus S, Sharma AM. Resting metabolic rate and substrate use in obesity hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2000;36(1):26-32.
- [111] Welle S, Schwartz RG, Statt M. Reduced metabolic rate during beta-adrenergic blockade in humans. *Metabolism*. 1991;40(6):619-22.
- [112] Davis BR, Oberman A, Blafox MD, Wassertheil-Smoller S, Hawkins CM, Cutler JA, et al. Effect of antihypertensive therapy on weight loss. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management Research Group. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1992;19(4):393-9.
- [113] Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2001;37(2):250-4.
- [114] Astrup A, Simonsen L, Bülow J, Madsen J, Christensen NJ. Epinephrine mediates facultative carbohydrate-induced thermogenesis in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1989;257(3 Pt 1):E340-5.
- [115] Koch G, Franz IW, Lohmann FW. Effects of short-term and long-term treatment with cardio-selective and non-selective beta-receptor blockade on carbohydrate and lipid metabolism and on plasma catecholamines at rest and during exercise. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1981;61 Suppl 7:433s-5s.
- [116] Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001;2(4):275-80.
- [117] Agata J, Masuda A, Takada M, Higashiura K, Murakami H, Miyazaki Y, et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1997;10(10 Pt 1):1171-4.
- [118] Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest*. 1997;100(2):270-8.
- [119] Vecchione C, Maffei A, Colella S, Aretini A, Poulet R, Frati G, et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes*. 2002;51(1):168-73.
- [120] Golan E, Tal B, Dror Y, Korzets Z, Vered Y, Weiss E, et al. Reduction in resting metabolic rate and ratio of plasma leptin to urinary nitric oxide: influence on obesity-related hypertension. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2002;4(6):426-30.
- [121] Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226-43.
- [122] Liao YS, Li HC, Lu HK, Lai CL, Wang YS, Hsieh KC. Comparison of Bioelectrical Impedance Analysis and Dual Energy X-ray Absorptiometry for Total and Segmental Bone Mineral Content with a Three-Compartment Model. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(7).
- [123] Holmes CJ, Racette SB. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology. *Nutrients*. 2021;13(8).

- [124] Price KL, Earthman CP. Update on body composition tools in clinical settings: computed tomography, ultrasound, and bioimpedance applications for assessment and monitoring. *European journal of clinical nutrition*. 2019;73(2):187-93.
- [125] Paris M, Mourtzakis M. Assessment of skeletal muscle mass in critically ill patients: considerations for the utility of computed tomography imaging and ultrasonography. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2016;19(2):125-30.
- [126] Mourtzakis M, Parry S, Connolly B, Puthuchery Z. Skeletal Muscle Ultrasound in Critical Care: A Tool in Need of Translation. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(10):1495-503.
- [127] Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, Sarwal A, Berney S, Koopman R, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *Journal of critical care*. 2015;30(5):1151.e9-14.
- [128] Schepens T, Verbrugghe W, Dams K, Corthouts B, Parizel PM, Jorens PG. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Critical care (London, England)*. 2015;19:422.
- [129] Hoeft A, Sonntag H, Stephan H, Kettler D. Validation of myocardial oxygen demand indices in patients awake and during anesthesia. *Anesthesiology*. 1991;75(1):49-56.
- [130] Rolfe DF, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev*. 1997;77(3):731-58.
- [131] Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):165-71.
- [132] Marinos A, Gamboa A, Celedonio JE, Preheim BA, Okamoto LE, Ramirez CE, et al. Hypertension in Obese Black Women is Not Caused by Increased Sympathetic Vascular Tone. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11).
- [133] Barbosa TC, Young BE, Stephens BY, Nandadeva D, Kaur J, Keller DM, et al. Functional sympatholysis is preserved in healthy young Black men during rhythmic handgrip exercise. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2020;319(3):R323-r8.
- [134] Gupte M, Thatcher SE, Boustany-Kari CM, Shoemaker R, Yiannikouris F, Zhang X, et al. Angiotensin converting enzyme 2 contributes to sex differences in the development of obesity hypertension in C57BL/6 mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(6):1392-9.
- [135] Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP, Guglielmi G. Body composition in clinical practice. *European journal of radiology*. 2016;85(8):1461-8.
- [136] Roelofs EJ, Smith-Ryan AE, Melvin MN, Wingfield HL, Trexler ET, Walker N. Muscle size, quality, and body composition: characteristics of division I cross-country runners. *Journal of strength and conditioning research*. 2015;29(2):290-6.
- [137] Melvin MN, Smith-Ryan AE, Wingfield HL, Fultz SN, Roelofs EJ. Evaluation of muscle quality reliability and racial differences in body composition of overweight individuals. *Ultrasound in medicine & biology*. 2014;40(9):1973-9.
- [138] Schwanke CHA, Dorneles TC, El Kik RM. Association between adductor pollicis muscle thickness and nutritional parameters in hospitalized elderly patients. *Nutr Hosp*. 2018;35(5):1059-65.
- [139] Caporossi FS, Caporossi C, Borges Dock-Nascimento D, de Aguiar-Nascimento JE. Measurement of the thickness of the adductor pollicis muscle as a predictor of outcome in critically ill patients. *Nutr Hosp*. 2012;27(2):490-5.
- [140] González-Ortiz M, Grover-Páez F, Díaz-Cruz C, de JP-LA, López-Murillo LD, Martínez-Abundis E. Dapagliflozin administration on visceral adiposity, blood pressure and aortic central pressure in overweight patients without type 2 diabetes. *Minerva medica*. 2017;108(4):384-6.
- [141] Roh E, Choi KM. Health Consequences of Sarcopenic Obesity: A Narrative Review. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:332.
- [142] Batsis JA, Mackenzie TA, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Sarcopenia, sarcopenic obesity, and functional impairments in older adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 1999-2004. *Nutrition research (New York, NY)*. 2015;35(12):1031-9.

7. AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento al Dr. Pedro Luis De Pablos Velasco por su continuo ánimo en cada labor asistencial y académica que hemos emprendido juntos desde el primer día que me incorporé a mi puesto de trabajo, hace más de una década. Sus conocimientos amplios, confianza en mi trabajo y talante afable me han facilitado un aprendizaje continuo, tanto como médico como de doctorando, y me han llevado a ser mejor científico y profesional. Es mi deseo seguir compartiendo juntos los retos en el día a día durante largo tiempo.

Agradezco enormemente a José Luis López Calbet el haberme permitido participar en varios de los proyectos de su unidad, lo que gracias a su larguísima experiencia como líder de un grupo de investigación exitoso, dominio de la materia y facilidad para transmitir ideas me han servido como guía para completar este trabajo. Espero poder seguir colaborando activamente en futuras empresas.

Le agradezco a Cecilia Dorado García su tutorización de este proyecto y su ayuda en las fases finales de la formación universitaria de postgrado y en la realización de esta tesis doctoral.

Doy las gracias a mis compañeros Mario Pérez Valera y Marcos Martín Rincón por haberme facilitado todos los datos recopilados en los estudios y la ayuda metodológica, administrativa y de revisión que he precisado desde la unidad de investigación para completar la redacción de los trabajos. También a Ángel Gallego Sellés, por orientarme sobre los procedimientos administrativos para el depósito y lectura de esta tesis.

También agradezco a todos los voluntarios incluidos en los estudios su colaboración en los mismos y el tiempo dedicado a participar en ellos.

El estudio “Resting metabolic rate is increased in hypertensive patients with overweight or obesity: Potential mechanisms” fue subvencionado con una beca del

Ministerio de Economía y Competitividad (PI14/01509 y FEDER), ULPGC (ULPAPD-08/01-4) y ACIIS (ProID2017010106).

El estudio “Treatment of hypertension with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and resting metabolic rate: A cross-sectional study” recibió financiación a través del Ministerio de Economía y Competitividad; Agencia Canaria de Investigación, Innovación y Sociedad de la Información, Grant/AwardNumber: ProID2017010106; Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: PI14/01509; Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Grant/Award Number: ULPAPD 08/01-4.

El estudio “Ultrasonographic Size of the Thenar Muscles of the Nondominant Hand Correlates with Total Body Lean Mass in Healthy Subjects” fue posible gracias a la financiación pública del sistema sanitario, dado que las instalaciones y el equipamiento empleados pertenecen al H.U.G.C. Dr. Negrín

8. APÉNDICE: Publicaciones originales

El GEB está aumentado en pacientes con HTA y obesidad o sobrepeso: mecanismos potenciales. *Scandinavian journal of medicine & science in sports.* 2021;31(7):1461-7










Received: 17 November 2020 | Accepted: 15 March 2021

DOI: 10.1111/sms.13955

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Resting metabolic rate is increased in hypertensive patients with overweight or obesity: Potential mechanisms

Pablo B. Pedrianes-Martin^{1,2}  | Mario Perez-Valera^{1,3}  | David Morales-Alamo^{1,3}  |
Marcos Martin-Rincon^{1,3}  | Ismael Perez-Suarez^{1,3}  | Jose A. Serrano-Sanchez^{1,3}  |
Juan Jose Gonzalez-Henriquez^{1,4} | Victor Galvan-Alvarez^{1,3}  | Carmen Acosta^{1,2} |
David Curtelin¹  | Pedro de Pablos-Velasco^{1,2} | Jose A. L. Calbet^{1,3,5} 

¹Research Institute of Biomedical and Health Sciences (IUIBS), Las Palmas de Gran Canaria, Spain

²Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

³Department of Physical Education, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

⁴Department of Mathematics, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

⁵Department of Physical Performance, Norwegian School of Sport Sciences, Oslo, Norway

Correspondence

Jose A. L. Calbet, Department of Physical Education, University of Las Palmas de Gran Canaria, University Campus of Tafira, 35017 Las Palmas de Gran Canaria, Canary Islands, Spain.
Email: lopezcalbet@gmail.com

Funding information

This study was financed by a grant from the Ministerio de Economía y Competitividad (PI14/01509 and FEDER), ULPGC (ULPAPD-08/01-4), and ACIISI (ProID2017010106)

The purpose of this investigation was to determine whether differences in body composition, pharmacological treatment, and physical activity explain the increased resting metabolic rate (RMR) and impaired insulin sensitivity in hypertension. Resting blood pressure, RMR (indirect calorimetry), body composition (dual-energy X-ray absorptiometry), physical activity (accelerometry), maximal oxygen uptake (VO_{2max}) (ergospirometry), and insulin sensitivity (Matsuda index) were measured in 174 patients (88 men and 86 women; 20–68 years) with overweight or obesity. Hypertension (HTA) was present in 51 men (58%) and 42 women (49%) ($p = .29$). RMR was 6.9% higher in hypertensives than normotensives (1777 ± 386 and 1663 ± 383 kcal d⁻¹, $p = .044$). The double product (systolic blood pressure \times heart rate) was 18% higher in hypertensive than normotensive patients ($p < .001$). The observed differences in absolute RMR were non-significant after adjusting for total lean mass and total fat mass (estimated means: 1702 kcal d⁻¹, CI: 1656–1750; and 1660 kcal d⁻¹, CI: 1611–1710 kcal d⁻¹, for the hypertensive and normotensive groups, respectively, $p = .19$, HTA \times sex interaction $p = .37$). Lean mass, the double product, and age were the variables with the higher predictive value of RMR in hypertensive patients. Insulin sensitivity was lower in hypertensive than in normotensive patients, but these differences disappeared after accounting for physical activity and VO_{2max}. In summary, hypertension is associated with increased RMR and reduced insulin sensitivity. The increased RMR is explained by an elevated myocardial oxygen consumption due to an increased resting double product, combined with differences in body composition between hypertensive and normotensive subjects.

KEYWORDS

exercise, hypertension, obesity, overweight, resting energy expenditure

Pedro de Pablos-Velasco and Jose A.L. Calbet are co-seniors.

Clinical trial registration: <http://www.isrctn.com> identifier ISRCTN11049554 (01/06/2014).

© 2021 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd

Scand J Med Sci Sports. 2021;00:1–10.

wileyonlinelibrary.com/journal/sms | 1

1 | INTRODUCTION

Hypertension has been associated with an increased resting metabolic rate (RMR)^{1,2} and insulin resistance,¹ potentially reflecting sympathetic³ and renin-angiotensin overactivation.⁴ Kunz et al.¹ reported a 9% higher RMR in obese hypertensive patients ($n = 43$) compared with obese normotensive controls ($n = 27$). However, this increased RMR was only observed in the hypertensive patients with obesity, while the non-obese patients with hypertension had a RMR similar to the normotensive controls.¹ Obesity is associated with an increased fat-free mass (FFM) mostly due to a larger skeletal muscle mass.⁵ Since FFM is the main determinant of RMR,⁶ an increased FFM could account for the elevated RMR in obese hypertensives.¹ Obesity is commonly associated with reduced physical activity and cardiorespiratory fitness, facilitating the development of insulin resistance and hypertension.^{7,8} Nevertheless, Kunz et al.¹ did not check for the impact that differences in body composition, physical activity, and cardiorespiratory fitness could have had on their results and did not distinguish between treated and untreated hypertensive patients in their analyses. Likewise, an association between systolic blood pressure and RMR has been reported in a diverse sample including mostly normotensive young men and women of African origin,² but no distinction was made in this study between obese and non-obese patients.

Moreover, no apparent impact of co-morbidities on the predicted RMR has been reported in cross-sectional studies.⁹ It remains unclear whether the association between hypertension and RMR is due to differences in body composition, reduced physical activity and cardiorespiratory fitness, or hypertension-related metabolic alterations. Since myocardial oxygen uptake (MVO_2) accounts for 11% of the RMR,¹⁰ any small increase in resting heart rate or systolic blood pressure could result in an increased energy expenditure,¹¹ which could also contribute to explain an increased RMR in hypertensive patients. Furthermore, previous studies have not taken into consideration the potential confounding effects of pharmacological treatments on the association between hypertension and resting metabolic rate in obese patients, except for beta-blockade which has been reported to reduce RMR.¹

Therefore, the primary aim of the present investigation was to determine whether the reported increased RMR in hypertensive patients with obesity is mostly accounted for by differences in body composition when compared with normotensives from the same population. Another aim was to find out whether an increased MVO_2 could contribute to explain a higher RMR in hypertensive patients. We hypothesized that hypertensive overweight and obese patients would have an increased RMR, explained mainly by differences in FFM and fat mass (FM), physical activity, cardiorespiratory fitness, and MVO_2 , with no repercussion of pharmacological treatment in the observed relationships.

2 | METHODS

2.1 | Study design and participants

The study population was composed of 174 patients (88 men and 86 women) with overweight or obesity from Gran Canaria, who agreed to participate in a registered clinical trial (ISRCTN11049554) to reduce their body weight with exercise and a low-calorie diet. The following inclusion criteria were applied: (A) sex: men and women; (B) age: 18 to 70 years old; (C) body mass index (BMI) ≥ 27 kg m⁻²; (D) no medical contraindications to exercise; (E) smoking less than 6 cigarettes per day; and (F) in case of glucose intolerance or type 2 diabetes patients were only admitted if diagnosed within the last 5 years. Further details on inclusion/exclusion criteria can be found in the ISRCTN registry. The starting cross-sectional data were recorded between June and October 2016. The study was performed conforming to the Declaration of Helsinki after ethical approval (Ref. 140187). Before given their written consent, the volunteers were informed about the purposes, risks, and benefits of the study. Ninety-three patients (51 men and 42 women) had hypertension, of whom 21 men and 23 women were under pharmacological treatment. Ten men (M) and 13 women (W) were smokers. Six men and 4 women had type 2 diabetes (6 of them controlled with metformin and 4 with diet and exercise). Three men and 8 women had asthma requiring only sporadic treatment with inhalers. Hypertensive patients received pharmacological treatment with diuretics (5M/12W receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors combined with diuretics and 3M/9W were treated with angiotensin receptor blockers combined with diuretics), beta-blockers (3M/4W), calcium channel blockers (5M/5W), angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (17M/14W, of which 3M/9W also received diuretics). Statins (8M/7W) and fenofibrate (1M) were administered to 16 patients with hypercholesterolemia. Nine women were on oral contraceptives, and 20 women were postmenopausal.

2.2 | General procedures

The general procedures have been previously published.¹² Subjects were asked to refrain from exercise and avoid drinking beverages containing alcohol, caffeine, or taurine for the 48 h preceding blood sampling and testing. After a 12-h overnight fast, participants reported to the laboratory between 07:00 and 09:30 a.m. Then, their body weight and height were measured to the nearest 0.1 kg and 0.1 cm, respectively, while subjects wore light clothes and no shoes, using a balance scale (Seca) calibrated using certified calibration masses of class M1. This was followed by the assessment of their body composition by dual-energy X-ray absorptiometry

(Lunar iDXA, General Electric), as previously reported.¹³ After that, their blood pressure was measured in triplicate (Omron M3 Intellisense HEM-7131-E) after a 5 min seated-period following the recommendations of the American Heart Association.¹⁴ After that, their RMR was determined by indirect calorimetry (see below). Resting heart rate (HR) was recorded continuously with a 12-lead PC-ECG extension of the metabolic carts. Upon termination of the RMR assessment, a 22-G cannula was inserted retrogradely in a heated hand vein, and basal blood samples were obtained. Then, they ingested 75 g of glucose dissolved in 300 ml of water to assess their glucose tolerance (2-h test with sampling at 0, 30, 60, 90, and 120 min). This was followed by an incremental cycle ergometer exercise test until exhaustion to determine their $\text{VO}_{2\text{max}}$.

2.3 | Resting metabolic rate

The RMR was determined by indirect calorimetry (Vmax N29; SensorMedics or Vyntus CPX; Jaeger-CareFusion) while the subjects rested quietly in the supine position for 30 min at an ambient temperature of 23–26°C, as reported elsewhere.¹² The metabolic carts were calibrated immediately before each test according to the manufacturer's instructions, using certified high-grade calibration gases. The Vmax N29 SensorMedics has been validated for indirect calorimetry by the ethanol-burning test.¹⁵ In our laboratory, both metabolic carts slightly overestimated the stoichiometric respiratory quotient of butane combustion, the Vmax N29 by 2.8% and the Vyntus by 1.5%, with a coefficient of variation below 1% in both cases.¹⁶ All Vyntus CPX data were converted into Vmax N29 data, using data obtained with both analyzers for cross-calibration. Oxygen uptake (VO_2) and carbon dioxide production (VCO_2) were recorded breath by breath for 20 min after an initial 10-min habituation period using a face mask. Breath-by-breath data were averaged every 20 s. All 20-s averages with VO_2 values deviating from the mean more than two SD were discarded. Then, the mean VO_2 and VCO_2 values recorded during a 10-min period with steady VO_2 were averaged to calculate the daily resting energy expenditure.¹⁷

2.4 | Maximal oxygen uptake

All volunteers performed an incremental exercise test until volitional exhaustion with verification¹⁸ on a cycle ergometer (Corival, Lode). The exercise test started at 20W for 3 min, followed by 10W increments every 3 min until the respiratory exchange ratio (RER) was ≥ 1.00 . After that, the cycle ergometer was unloaded, and subjects were allowed to recover for 2 min while remaining seated on the cycle

ergometer pedaling at a low cadence (40–50 rpms). After that, the exercise intensity was raised to the same intensity at which the RER of 1.00 was attained, and maintained for one minute. Then, the intensity was increased by 10W (women) or 15W (men) every minute until exhaustion. Upon exhaustion, the ergometer was unloaded while the subjects recovered pedaling at a low cadence (40–50 rpm). At the 3 min of the recovery phase, a verification phase was initiated by bringing the ergometer to the intensity at which exhaustion had occurred in the previous phase +5W for 1 min, continued by 5/4W increments in men/women, respectively, every 20 s until exhaustion. During the exercise test, subjects were advised to maintain the pedaling cadence at 70 ± 5 rpm. Ergospirometric variables were averaged every 20 s, and the highest 20-s averaged VO_2 values recorded during the entire test were taken as the $\text{VO}_{2\text{max}}$.¹⁹ The $\text{VO}_{2\text{max}}$ results are reported in absolute values (ml min^{-1}) and normalized to body mass ($\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) and normalized for RMR, ie, as METS).

2.5 | Physical activity

Physical activity was registered during four consecutive days, including two weekend days, using a Garmin Vivofit activity tracker wore on the non-dominant wrist (micro-electromechanical triaxial accelerometer) (Garmin International Inc).

2.6 | Statistical analysis

Variables were checked for Gaussian distribution using the Kolmogorov-Smirnov test, and when appropriate, data were transformed logarithmically before further analysis. A chi-square test was used to determine whether there was a difference in the prevalence of hypertension between sexes, as well as if there was a difference in the percentage of pharmacologically treated hypertensives by sex. General characteristics of men and women were compared using an unpaired t test (reported in Table 1). Groups were categorized according to hypertension in three categories (treated, untreated, normotensive). Hypertensive groups were checked for differences in RMR using ANOVA (reported in Tables 2 and 3). This analysis was followed by ANCOVA, with FFM and FM as covariates and hypertension (treated, untreated, and absent) and sex (male and female) as between-subject factors. Additional ANCOVA analyses were performed considering age and physical activity or $\text{VO}_{2\text{max}}$ (as an index of cardiorespiratory fitness) as covariates. The same approach was also carried after collapsing the untreated and treated hypertensive patients into a single group, to check for differences between normotensive and hypertensive patients, regardless of

TABLE 1 Characteristics of the study population

	Men (<i>n</i> = 88)		Women (<i>n</i> = 86)		<i>p</i> -value
	Mean ± SD	Range (min-max)	Mean ± SD	Range (min-max)	
Age (years)	40.8 ± 9.3	22.0–67.9	42.6 ± 10.4	19.8–65.2	.23
Weight (kg)	105.2 ± 13.0	80.8–144.9	86.4 ± 10.5	70.8–135.1	<.001
Height (cm)	177.0 ± 6.5	161.1–190.4	162.3 ± 5.5	149.9–177.5	<.001
BMI (kg m ⁻²)	33.5 ± 3.0	26.9–41.3	32.7 ± 2.9	27.7–45.4	.09
Body fat (%)	37.0 ± 4.6	26.3–51.3	46.9 ± 3.7	38.9–56.1	<.001
Total lean mass (kg)	62.8 ± 8.0	48.1–89.7	43.2 ± 4.4	33.1–56.4	<.001
VO _{2max} (ml min ⁻¹)	2563 ± 678	1193–3841	2035 ± 608	1077–4030	<.001
VO _{2max} (ml kg ⁻¹ min ⁻¹)	24.6 ± 6.8	10.2–42.8	23.9 ± 8.1	13.3–52.1	.553
METS (VO _{2max} RMR ⁻¹)	9.6 ± 2.9	4.7–16.8	10.1 ± 3.8	4.9–24.3	.33
Distance (km d ⁻¹)	7.5 ± 3.3	1.4–19.1	6.8 ± 2.7	2.0–13.8	.13
Steps per day	11 160 ± 3731	1767–24 044	11 491 ± 3455	5345–21 747	.55

Note: Analysis based on unpaired *t* test.

Abbreviations: BMI, body mass index; Distance, distance walked or run every day; METS, metabolic equivalents achieved during the incremental exercise to exhaustion; RMR, resting metabolic rate; Steps d⁻¹, number of steps performed every day.

pharmacological treatment. Multiple stepwise linear regression was used to determine which variable had predictive value for RMR in patients with and without hypertension. Values are reported as the mean ± standard deviation (SD) unless otherwise stated. Statistical significance was set at $p < .05$. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics v.21 for Mac (SPSS Inc).

3 | RESULTS

The descriptive characteristics of the study population are reported in Tables 1 and 2. The prevalence of hypertension was similar in both sexes ($p = .29$), and non-significant differences were observed in the proportion of hypertensive men and women under pharmacological treatment ($p = .22$). Men and women had similar age and BMI, while women had a greater percentage of body fat than men. Compared to the normotensive volunteers, the hypertensive had a 15% and 13% higher diastolic and systolic arterial blood pressure values, respectively ($p < .001$). Men had a slightly better aerobic fitness than women when the VO_{2max} was normalized to total lean body mass. Ninety-three subjects had hypertension, of which 44 were under pharmacological treatment, while the rest were not taking drugs. The 81 additional participants had normal resting blood pressure (Table 3). Despite the pharmacological treatment, the resting BP values were elevated in the treated group, so the BPs of both hypertensive groups were similar. Resting heart rate was slightly higher in the hypertensive compared to the non-hypertensive subjects (66.0 ± 8.9 and 63.4 ± 7.8 beats min⁻¹, $p = .047$), as

was the double product (systolic blood pressure × heart rate) (Table 3).

Insulin sensitivity, as reflected by the resting fasting glucose concentration, the disposition index and the Matsuda index were slightly impaired in the hypertensive patients under treatment, while the insulinogenic index was similar in the three groups (Table 3). The differences in insulin sensitivity disappeared after accounting for lean body mass, fat mass, age and physical activity (distance walked every day) (for resting fasting glucose concentration $p = .17$, HTA × sex interaction $p = .81$; disposition index $p = .28$, HTA × sex interaction $p = .60$; Matsuda index $p = .17$, HTA × sex interaction $p = .49$). Similar results were obtained after accounting for lean body mass, fat mass and cardiorespiratory fitness (VO_{2max} in ml kg LM⁻¹ min⁻¹) (for resting fasting glucose concentration $p = .08$, HTA × sex interaction $p = .62$; disposition index $p = .14$, HTA × sex interaction $p = .75$; and Matsuda index $p = .07$; HTA × sex interaction $p = .30$).

Since no significant differences were observed in RMR values between treated and untreated hypertensive patients, the two hypertensive groups were collapsed into a single hypertensive group and compared with the normotensive patients. In absolute values, the RMR was 6.9% higher in the hypertensive than normotensive group (1777 ± 86 and 1663 ± 383 kcal d⁻¹, $p = .044$). The observed differences in absolute RMR were non-significant after adjusting for total lean mass and total fat mass (estimated means: 1702 kcal d⁻¹, CI: 1656 – 1750 and 1660 kcal d⁻¹, CI: 1611 – 1710 , for the hypertensive and normotensive groups, respectively, $p = .19$, HTA × sex interaction $p = .37$). Adding the age (ANCOVA HTA effect $p = .05$), or distance walked daily (ANCOVA HTA effect

TABLE 2 Body composition, fitness, and physical activity

		Treated HTA (M/W: 21/23)	Untreated HTA (M/W: 30/19)	Normal BP (M/W: 37/44)	ANOVA		
					HTA	Sex	S × HTA
Age (years)	M	46.9 ± 8.7 ^{§,*}	41.4 ± 9.4 [§]	36.8 ± 7.6	0.001	0.42	0.23
	W	45.7 ± 10.4	41.8 ± 10.9	41.3 ± 10.1			
Weight (kg) ^a	M	106.0 ± 14.5	105.8 ± 11.5	104.3 ± 13.6	0.34	0.001	0.64
	W	85.7 ± 13.3 [§]	89.6 ± 10.0 [§]	85.5 ± 8.9 [§]			
Height (cm)	M	177.2 ± 7.7	176.4 ± 7.0	177.3 ± 5.4	0.72	0.001	0.39
	W	160.9 ± 5.7 [§]	163.5 ± 5.6 [§]	162.5 ± 5.3 [§]			
BMI (kg m ⁻²) ^a	M	33.6 ± 2.5	34.0 ± 2.5	33.1 ± 3.5	0.13	0.17	0.98
	W	33.0 ± 3.5	33.4 ± 2.5	32.3 ± 2.6			
Body fat (%)	M	36.9 ± 3.7	38.0 ± 5.0	36.2 ± 4.7	0.21	0.001	0.73
	W	47.5 ± 4.4 [§]	47.3 ± 3.6 [§]	46.5 ± 3.4 [§]			
Total lean mass (kg)	M	63.8 ± 11.1	62.0 ± 6.4	62.8 ± 7.1	0.96	0.001	0.33
	W	42.2 ± 5.1 [§]	44.5 ± 4.6 [§]	43.1 ± 3.9 [§]			
VO _{2max} (ml min ⁻¹)	M	2788 ± 607	2764 ± 454	2937 ± 506	0.08	0.001	0.15
	W	1641 ± 325 [§]	1899 ± 391 [§]	1791 ± 325 [§]			
VO _{2max} (ml kg ⁻¹ min ⁻¹)	M	26.2 ± 4.2	26.3 ± 4.8	28.5 ± 5.7	0.05	0.001	0.35
	W	19.3 ± 3.9 [§]	21.2 ± 3.5 [§]	21.0 ± 3.7			
VO _{2max} (ml kg LM ⁻¹ min ⁻¹)	M	43.7 ± 6.2	44.8 ± 7.2	47.0 ± 7.9	0.06	0.001	0.43
	W	38.8 ± 6.4 [§]	42.5 ± 5.9 [§]	41.5 ± 5.9 [§]			
Distance (km d ⁻¹)	M	7.6 ± 3.0	7.8 ± 2.8	7.1 ± 3.7	0.67	0.04	0.13
	W	6.0 ± 2.6	6.1 ± 2.2	7.4 ± 2.8			
Steps per day	M	11 504 ± 3016	11 258 ± 3517	10 897 ± 4278	0.71	0.95	0.28
	W	10 990 ± 3426	10 648 ± 2423	12 130 ± 3787			

Abbreviations: BMI, body mass index; HTA, hypertension; LM, whole-body lean mass; M, men; VO_{2max}, maximal oxygen uptake; W, women.

^aStatistical analysis after logarithmic transformation. Based on ANOVA (no covariates introduced), HTA: main effect for blood pressure group; Sex: main effect for differences between men and women; S × HTA: sex by blood pressure interaction.

[§]*p* < .05 compared to the normal pressure group.

*Compared to the untreated hypertensives.

[§]*p* < .05 women compared to men.

p = .40), or VO_{2max} (in ml kg LM⁻¹ min⁻¹) (ANCOVA HTA effect *p* = .12) or age and distance walked daily (ANCOVA HTA effect *p* = .16), or age and VO_{2max} (ANCOVA HTA effect *p* = .07), did not change significantly the results obtained. Moreover, no significant HTA × sex interactions were observed for adjusted RMRs. The same type of analysis restricted to subjects with BMI > 30 kg m⁻² yielded similar results, that is, non-significant differences in RMR between normotensive and hypertensive obese subjects regardless of treatment status.

Multiple regression analysis indicates that the variable with the highest predictive value of RMR in hypertensive and normotensive patients was the whole-body lean mass (Table 4). Age was a negative predictor for RMR in both groups (Table 4). In hypertensive patients, the double product also had predictive value for the RMR. When all patients were analyzed combined, the whole-body fat mass was also a contributing factor to RMR (Table 5).

4 | DISCUSSION

This study shows that overweight and obese patients with hypertension have a 7% higher RMR in absolute values compared to overweight and obese patients of similar characteristics without hypertension. However, no significant differences in RMR were observed between the two groups after accounting for interindividual differences in lean mass, fat mass, age, physical activity, and cardiorespiratory fitness. We have also shown that hypertensive patients with overweight or obesity have an increased double product at rest, which explains the observed increased RMR partly. This may reflect an increased sympathetic overactivation³ not sufficiently counteracted by the medical treatment. Overall, these findings indicate that hypertension per se has a minimal impact on RMR, which is primarily explained by the increased myocardial VO₂ at rest, due to the increased work of

TABLE 3 Blood pressure, metabolic variables, and resting energy expenditure

		Treated HTA (M/W: 21/23)	Untreated HTA (M/W: 30/19)	Normal BP (M/W: 37/44)	ANOVA		
					HTA	Sex	S × HTA
Systolic BP (mmHg)	M	139 ± 16 [§]	134 ± 12 [§]	122 ± 8	0.001	0.27	0.49
	W	132 ± 19 ^{§¶}	133 ± 10 ^{§¶}	117 ± 7 [§]			
Diastolic BP (mmHg)	M	86 ± 11 [§]	86 ± 9 [§]	75 ± 6	0.001	0.09	0.86
	W	83 ± 12 ^{§¶}	84 ± 4 ^{§¶}	73 ± 6			
MAP (mmHg)	M	104 ± 11 [§]	102 ± 8 [§]	90 ± 6	0.001	0.03	0.72
	W	99 ± 14 ^{§¶}	100 ± 5 ^{§¶}	87 ± 6			
Resting HR (beats min ⁻¹)	M	67.3 ± 12.4	65.3 ± 8.3	62.4 ± 8.8	0.07	0.68	0.12
	W	63.8 ± 7.2	68.5 ± 6.9	64.3 ± 6.8			
Double product (Beats min ⁻¹ mmHg)	M	9412 ± 2502 [§]	8716 ± 1307 [§]	7589 ± 1186	0.001	0.49	0.13
	W	8443 ± 1695 ^{§¶}	9113 ± 1273 ^{§¶}	7500 ± 899			
Plasma glucose (mM) [‡]	M	5.7 ± 0.7	5.5 ± 0.7	5.4 ± 0.5	0.02	0.001	0.83
	W	5.3 ± 0.5 ^{§¶}	5.2 ± 0.6 [¶]	5.0 ± 0.4 [§]			
Plasma insulin (μU ml ⁻¹) [‡]	M	10.4 ± 4.5	9.7 ± 5.0	9.8 ± 7.7	0.18	0.32	0.69
	W	9.6 ± 5.5	9.8 ± 5.4	7.7 ± 3.5			
HOMAIR [‡]	M	2.7 ± 1.5	2.4 ± 1.4	2.4 ± 1.8	0.08	0.11	0.66
	W	2.3 ± 1.4	2.3 ± 1.2	1.7 ± 0.8			
Insulinogenic index [‡]	M	0.75 ± 0.57	0.81 ± 0.68	1.03 ± 0.83	0.75	0.77	0.69
	W	0.82 ± 0.56	0.90 ± 0.50	0.91 ± 0.83			
Disposition index [‡]	M	2.3 ± 1.5 [§]	3.0 ± 2.4	3.6 ± 1.8	0.02	0.08	0.85
	W	3.1 ± 2.1 [¶]	3.7 ± 2.5	4.5 ± 4.4			
Matsuda [‡]	M	3.5 ± 1.7	4.2 ± 2.4	4.6 ± 2.8	0.01	0.06	0.57
	W	4.0 ± 1.7 ^{§¶}	4.5 ± 2.3	5.7 ± 2.8			
RMR (kcal d ⁻¹) [‡]	M	2016 ± 449	1943 ± 229	1924 ± 337	0.06	0.001	0.08
	W	1450 ± 297 [§]	1647 ± 284 ^{§¶}	1444 ± 266 [§]			
RMR (kcal LM ⁻¹ d ⁻¹)	M	31.7 ± 4.7	31.5 ± 3.1	30.7 ± 4.5	0.04	0.001	0.29
	W	34.3 ± 5.5 [§]	36.9 ± 4.4 ^{§¶}	33.5 ± 5.1 [§]			

Abbreviations: BP, blood pressure; HTA, hypertension; LM, whole-body lean mass; M, men; MAP, mean arterial pressure; RMR, resting metabolic rate; W, women.

[‡]Statistical analysis after logarithmic transformation. Based on ANOVA (no covariates introduced), HTA: main effect for blood pressure groups; Sex: main effect for differences between men and women; S × HTA: sex by blood pressure interaction.

[§] $p < .05$ compared to the normal pressure group.

[¶] $p < .05$ women compared to men.

[‡] $p < .05$ both genders combined compared to the normal pressure group.

the heart caused by the elevated resting heart rate and systolic blood pressure.

4.1 | Hypertension per se has a small repercussion on resting metabolic rate

The prevalence of hypertension in our study population (53%) was slightly higher than reported for the Spanish adult population (43%).²⁰ Assuming a type 2 error, a 2%–3% higher RMR after accounting for lean and fat mass, could be ascribed to hypertension. This possibility is supported by the fact that the double product was a predictive variable for

the RMR only in the hypertensive population. Our findings are in agreement with the pioneering study of Kunz et al.¹ who observed a 9% higher RMR in obese hypertensive patients ($n = 43$) compared with obese normotensive controls ($n = 27$). However, Kunz et al.¹ did not check for the impact that differences in lean and fat mass could have had on their results and did not distinguish between treated and untreated hypertensives.

In the present investigation, we have observed that the double product measured at rest has predictive value for RMR in hypertensive patients. This is expected since the myocardial O₂ uptake (MVO₂) is proportional to the double product¹¹ and accounts for 11% of RMR in healthy humans.¹⁰

TABLE 4 Stepwise multiple regression models predicting resting energy expenditure in overweight or obese patients with or without hypertension

Model	Variables in the equation	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients			R	R square	Adjusted R square	SEE
		B	Std. error	Beta	t	p values				
<i>Hypertensive patients (n = 93)</i>										
1	(Constant)	-0.404	0.303		-1.334	.17	.78	.61	.61	0.059
	Log LM (g)	0.772	0.064	0.783	12.025	.001				
2	(Constant)	-0.133	0.301		-0.441	.66	.81	.65	.65	0.056
	Log LM(g)	0.732	0.062	0.743	11.734	.001				
	Age (years)	-0.002	0.001	-0.203	-3.202	.002				
3	(Constant)	-0.772	0.391		-1.971	.05	.82	.68	.66	0.055
	Log LM (g)	0.722	0.061	0.733	11.873	.001				
	Age (years)	-0.002	0.001	-0.216	-3.487	.001				
	Log DP (beats min ⁻¹ mmHg)	0.175	0.071	0.149	2.46	.02				
<i>Normotensive patients (n = 81)</i>										
1	(Constant)	-0.573	0.365		-1.572	.12	.759	.56	.57	0.064
	Log LM (g)	0.804	0.077	0.759	10.376	.001				
2	(Constant)	-0.932	0.362		-2.572	.01	.792	.63	.62	0.061
	Log LM (g)	0.842	0.074	0.795	11.347	.001				
	Resting HR (beat min ⁻¹)	0.003	0.001	0.226	3.223	.002				

Note: Dependent variable: Logarithm of RMR (kcal d⁻¹); for model 3, the following variables were excluded from the equation: Log FM, Resting HR, and Log BPsys. Dependent variable, Logarithm of RMR (kcal d⁻¹); For model 2, the following variables were excluded from the equation: Log FM, Age, Log BPsys, and Log DP. Abbreviations: BPsys, Systolic blood pressure; DP, double product; FM, whole-body fat mass; LM, whole-body lean mass; Log, logarithm; SEE, standard error of estimate.

By applying the equation of Hoefft et al.,¹¹ we have estimated that the hypertensive patients had 1.3 ml min⁻¹ 100 g⁻¹ higher MVO₂ than the normotensive, which is equivalent to a 15% higher MVO₂ at rest. The latter would add 21 kcal d⁻¹ to the RMR (equal to a 1.2% higher RMR). These calculations assume minimal differences in heart mass between groups, after accounting for body size.²¹

Although not measured here, sympathetic overactivity has also been suggested as a contributing factor to enhancing RMR in hypertension and obesity,^{22,23} as supported by epidemiological data.^{24,25} However, after accounting for the direct effect of MVO₂ on RMR, other factors not directly associated with lean mass and fat mass could at best explain about 50% of the difference in RMR between hypertensive and normotensive.

4.2 | Fat mass explains part of the differences in RMR due to hypertension

Both the analysis of covariance and the multiple regression analysis, indicate that fat mass contributes significantly to the

RMR, explaining part of the 7% greater RMR observed in the patients with hypertension. An increased fat mass may raise the RMR directly due to the VO₂ of the adipocytes, which becomes more physiologically relevant the higher the fat mass.^{10,26} Indirectly, the fat mass may rise the RMR through the central effects of hyperleptinemia,^{27,28} which stimulates sympathetic activity²⁹ and induces the activation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis increasing the circulating levels of thyroid hormones.^{10,30-32}

4.3 | Hypertension is associated with insulin resistance

In agreement with the seminal study of Kunz et al.,¹ the hypertensive patients studied here had lower insulin sensitivity than the normotensive; nevertheless, these differences were attenuated and even disappeared in the case of the Matsuda index, after accounting for physical activity or cardiorespiratory fitness. However, in contrast with Kunz et al.,¹ non-significant differences were noted here between

TABLE 5 Stepwise multiple regression models predicting resting energy expenditure in overweight or obese patients (all patients analyzed conjointly, $n = 174$)

Model	Variables in the equation	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients			<i>R</i>	<i>R</i> square	Adjusted <i>R</i> square	SEE
		B	Std. error	Beta	<i>t</i>	<i>p</i> values				
1	(Constant)	-0.516	0.235		-2.197	.029	.77	.60	.59	0.062
	Log LM (g)	0.794	0.05	0.772	15.941	.001				
2	(Constant)	-1.08	0.266		-4.063	.001	.79	.63	.63	0.059
	Log LM (g)	0.724	0.051	0.705	14.259	.001				
	Log FM (g)	0.205	0.051	0.197	3.993	.001				
3	(Constant)	-1.657	0.318		-5.209	.001	.81	.65	.65	0.058
	Log LM (g)	0.728	0.05	0.708	14.682	.001				
	Log FM (g)	0.176	0.051	0.169	3.44	.001				
	Log DP (beats min ⁻¹ mmHg)	0.177	0.056	0.145	3.13	.002				
4	(Constant)	-1.568	0.313		-5.014	.001	.82	.67	.66	0.057
	Log LM (g)	0.703	0.049	0.684	14.281	.001				
	Log FM (g)	0.175	0.05	0.169	3.512	.001				
	Log DP (beats min ⁻¹ mmHg)	0.198	0.056	0.162	3.557	.001				
	Age (years)	-0.001	0	-0.134	-2.943	.004				

Note: Dependent variable, Logarithm of RMR (kcal d⁻¹); For model 4, the following variables were excluded from the equation: Resting HR and Log BPsys.

Abbreviations: BPsys, Systolic blood pressure; DP, double product; FM, whole-body fat mass; LM, whole body lean mass; Log, logarithm; SEE, standard error of estimate.

hypertensives and normotensives in resting insulin concentrations, after accounting for lean and fat mass. Given the impact that physical activity has on insulin sensitivity,^{33,34} our results emphasize the importance of increasing physical activity in hypertensive patients to attenuate the effect of hypertension on insulin sensitivity.

Hypertension may reduce insulin sensitivity by multiple mechanisms, including impairment of endothelial function and insulin transport across the endothelium,^{35,36} impairment of organ blood flow and microvascular blood flow regulation in response to nutrients,^{37,38} reduced nitric oxide bioavailability, and micro- and macrovascular disease.³⁹⁻⁴¹ On the other hand, insulin resistance facilitates the development of hypertension by multiple mechanisms.^{39,40,42} The most direct link is the well-established stimulation of the sympathetic drive by hyperinsulinemia.^{43,44} Besides, chronic inflammation, oxidative stress, and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system further facilitate initiation and maintenance of hypertension.^{39,40,45} On the other hand, physical activity acutely improves insulin sensitivity, and regular exercise induces adaptations counteracting most of the pathophysiological mechanisms involved in the development of insulin resistance and to some extent, hypertension.⁴⁶ In agreement, after accounting for physical activity, the observed impairment in insulin

sensitivity in the hypertensives was much attenuated in the present investigation.

4.4 | Limitations

The current observations are based on a cross-sectional study. Nevertheless, in contrast with previous studies, we assessed body composition, cardiorespiratory fitness, and physical activity with state-of-the-art methods. Although no significant differences were observed in RMR between treated and untreated hypertensive patients, we cannot rule out a reduction of RMR in the hypertensive patients with a more intense or different pharmacological treatment. For example, beta-blockers could reduce RMR by lowering resting heart rate and counteracting the effects of sympathetic overactivation.^{1,47}

In summary, the present study indicates that hypertension is associated with increased RMR and reduced insulin sensitivity. Our research demonstrates that the increased resting metabolism is explained primarily by an increased myocardial oxygen consumption due to the elevated resting double product, combined with differences in body composition between hypertensive and normotensive. The reduced insulin sensitivity in hypertensive patients was mostly accounted for

by differences in body composition, physical activity, and cardiorespiratory fitness.

5 | PERSPECTIVE

Future studies should address whether changes in resting double product elicited by exercise training or pharmacological treatments modify the resting metabolic rate and energy balance. Since the reduced insulin sensitivity observed in hypertensive patients is accounted for by cardiorespiratory fitness and physical activity, both variables could be easily improved by exercise prescription. Since the results here reported were obtained in young and middle-aged Caucasians, future studies should also examine whether RMR is also increased in hypertensives of other ethnicities and elderly patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

The technical assistance of Jose Navarro de Tuero is much appreciated.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.


DATA AVAILABILITY STATEMENT

Due to confidentiality agreements, supporting data can only be made available to bona fide researchers subject to a non-disclosure agreement upon direct request to the corresponding author.


ORCID


Pablo B. Pedrianes-Martin  <https://orcid.org/0000-0001-9173-500X>


Mario Perez-Valera  <https://orcid.org/0000-0002-8332-729X>

David Morales-Alamo  <https://orcid.org/0000-0001-8463-397X>


Marcos Martin-Rincon  <https://orcid.org/0000-0002-3685-2331>

Ismael Perez-Suarez  <https://orcid.org/0000-0002-7969-0061>

Jose A. Serrano-Sanchez  <https://orcid.org/0000-0002-4868-8751>

Victor Galvan-Alvarez  <https://orcid.org/0000-0002-1272-3471>

David Curtelin  <https://orcid.org/0000-0001-6462-382X>

Jose A. L. Calbet  <https://orcid.org/0000-0002-9215-6234>










REFERENCES

1. Kunz I, Schorr U, Klaus S, Sharma AM. Resting metabolic rate and substrate use in obesity hypertension. *Hypertension*. 2000;36(1):26-32.
2. Creber C, Cooper RS, Plange-Rhule J, et al. Independent association of resting energy expenditure with blood pressure: confirmation in populations of the African diaspora. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(4):1-10.
3. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Quarti Trevano F, Bolla GB, Mancia G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens*. 2004;22(12):2363-2369.
4. Claflin KE, Sandgren JA, Lambert AM, et al. Angiotensin AT1A receptors on leptin receptor-expressing cells control resting metabolism. *J Clin Invest*. 2017;127(4):1414-1424.
5. Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Rance KA, Speakman JR. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(5):941-948.
6. Muller MJ, Bosity-Westphal A, Kutzner D, Heller M. Metabolically active components of fat-free mass and resting energy expenditure in humans: recent lessons from imaging technologies. *Obes Rev*. 2002;3(2):113-122.
7. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: metabolic syndrome revisited. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):671-682.
8. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol*. 2013;3(1):1-58.
9. Canello R, Soranna D, Brunani A, et al. Analysis of predictive equations for estimating resting energy expenditure in a large cohort of morbidly obese patients. *Front Endocrinol*. 2018;9(367):1-8.
10. Rolfe DF, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev*. 1997;77(3):731-758.
11. Hoeft A, Sonntag H, Stephan H, Kettler D. Validation of myocardial oxygen demand indices in patients awake and during anesthesia. *Anesthesiology*. 1991;75(1):49-56.
12. Martin-Rincon M, Perez-Valera M, Morales-Alamo D, et al. Resting energy expenditure and body composition in overweight men and women living in a temperate climate. *J Clin Med*. 2020;9(203):1-20.
13. Calbet JAL, Ponce-González JG, Calle-Herrero JDL, et al. Exercise preserves lean mass and performance during severe energy deficit: the role of exercise volume and dietary protein content. *Front Physiol*. 2017;8(483):1-13.
14. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part I: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45(1):142-161.
15. Marra M, Cioffi I, Sammarco R, et al. Prediction and evaluation of resting energy expenditure in a large group of obese outpatients. *Int J Obes*. 2017;41(5):697-705.
16. Perez-Suarez I, Martin-Rincon M, Gonzalez-Henriquez JJ, et al. Accuracy and precision of the COSMED K5 portable analyser. *Front Physiol*. 2018;9(1764):1-12.
17. Peronnet F, Massicotte D. Table of nonprotein respiratory quotient: an update. *Can J Sport Sci*. 1991;16(1):23-29.
18. Poole DC, Wilkerson DP, Jones AM. Validity of criteria for establishing maximal O₂ uptake during ramp exercise tests. *Eur J Appl Physiol*. 2008;102(4):403-410.

19. Martin-Rincon M, Gonzalez-Henriquez JJ, Losa-Reyna J, et al. Impact of data averaging strategies on $\dot{V}O_{2\max}$ assessment: mathematical modeling and reliability. *Scand J Med Sci Sports*. 2019;29(10):1473-1488.
20. Menendez E, Delgado E, Fernandez-Vega F, et al. Prevalence, diagnosis, treatment, and control of hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):572-578.
21. Pourhassan M, Bosity-Westphal A, Schautz B, Braun W, Gluer CC, Muller MJ. Impact of body composition during weight change on resting energy expenditure and homeostasis model assessment index in overweight nonsmoking adults. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(4):779-791.
22. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):976-990.
23. Fu Q. Sex differences in sympathetic activity in obesity and its related hypertension. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1454(1):31-41.
24. Kim D-I, Yang HI, Park J-H, et al. The association between resting heart rate and type 2 diabetes and hypertension in Korean adults. *Heart*. 2016;102(21):1757-1762.
25. Adachi H, Enomoto M, Fukami A, et al. Plasma renin activity and resting heart rate in a population of community-dwelling Japanese: the Tanushimaru Study. *Am J Hypertens*. 2015;28(7):894-899.
26. Wang ZiMian, Ying Z, Bosity-Westphal A, et al. Specific metabolic rates of major organs and tissues across adulthood: evaluation by mechanistic model of resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1369-1377.
27. Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*. 2002;346(8):570-578.
28. Kaiyala KJ, Morton GJ, Leroux BG, Ogimoto K, Wisse B, Schwartz MW. Identification of body fat mass as a major determinant of metabolic rate in mice. *Diabetes*. 2010;59(7):1657-1666.
29. Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Cell Metab*. 2006;4(5):341-348.
30. Klieverik LP, Coomans CP, Endert E, et al. Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo. *Endocrinology*. 2009;150(12):5639-5648.
31. Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G, Esler M. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation*. 1997;96(10):3423-3429.
32. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):165-171.
33. Sjøberg KA, Frøsig C, Kjøbsted R, et al. Exercise increases human skeletal muscle insulin sensitivity via coordinated increases in microvascular perfusion and molecular signaling. *Diabetes*. 2017;66(6):1501-1510.
34. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. 2013;93(3):993-1017.
35. Barrett EJ, Eggleston EM, Inyard AC, et al. The vascular actions of insulin control its delivery to muscle and regulate the rate-limiting step in skeletal muscle insulin action. *Diabetologia*. 2009;52(5):752-764.
36. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2216-2231.
37. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Tariq Shahab S, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens*. 1991;9(11):983-986.
38. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension*. 1993;21(5):618-623.
39. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019;92:98-107.
40. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):575-584.
41. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2011;123(18):1940-1946.
42. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest*. 1991;87(6):2246-2252.
43. Denker PS, Pollock VE. Fasting serum insulin levels in essential hypertension. *Arch Intern Med*. 1992;152(8):1649-1651.
44. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet*. 2012;380(9841):601-610.
45. Khodabandehloo H, Gorgani-Firuzjaee S, Panahi G, Meshkani R. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Transl Res*. 2016;167(1):228-256.
46. Lin X, Zhang XI, Guo J, et al. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(7):1-28.
47. Buemann B, Astrup A, Madsen J, Christensen NJ. A 24-h energy expenditure study on reduced-obese and nonobese women: effect of beta-blockade. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(4):662-670.

How to cite this article: Pedrianes-Martin PB, Perez-Valera M, Morales-Alamo D, et al. Resting metabolic rate is increased in hypertensive patients with overweight or obesity: Potential mechanisms. *Scand J Med Sci Sports*. 2021;00:1–10. <https://doi.org/10.1111/sms.13955>

Treatment of hypertension with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and resting metabolic rate: A cross-sectional study

Pablo B. Pedrianes-Martin MD^{1,2}  | Marcos Martin-Rincon PhD^{2,3}  |
David Morales-Alamo PhD^{2,3}  | Ismael Perez-Suarez PhD^{2,3}  |
Mario Perez-Valera MSc^{2,3}  | Victor Galvan-Alvarez MSc^{2,3}  | David Curtelin MD,
PhD²  | Pedro de Pablos-Velasco MD, PhD, Prof.^{1,2}  | Jose A.L. Calbet MD, PhD,
Prof.^{2,3,4} 

¹ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

² Research Institute of Biomedical and Health Sciences (IUIBS), University of Las Palmas de Gran Canaria Las Palmas de Gran Canaria, Canary Islands, Spain

³ Department of Physical Education, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Canary Islands, Spain

⁴ Department of Physical Performance, Norwegian School of Sport Sciences, Oslo, Norway

Correspondence

Jose A.L. Calbet, Department of Physical Education, University of Las Palmas de Gran Canaria, University Campus of Tafira, 35017 Las Palmas de Gran Canaria, Canary Islands, Spain.
Email: pablos.velasco@gmail.com

Pedro de Pablos-Velasco and Jose A.L. Calbet authors are co-seniors.

Funding information

Ministerio de Economía y Competitividad; Agencia Canaria de Investigación, Innovación y Sociedad de la Información, Grant/Award Number: ProID2017010106; Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: PI14/01509; Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Grant/Award Number: ULPAPD-08/01-4

Abstract

Hypertension in obese and overweight patients is associated with an elevated resting metabolic rate (RMR). The aim of this study was to determine whether RMR is reduced in hypertensive patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and blockers (ARB). The RMR was determined by indirect calorimetry in 174 volunteers; 93 (46.5 %) were hypertensive, of which 16 men and 13 women were treated with ACEI/ARB, while 30 men and 19 women with untreated hypertension served as a control group. Treated and untreated hypertensives had similar age, BMI, physical activity, and cardiorespiratory fitness. The RMR normalized to the lean body mass (LBM) was 15% higher in the untreated than ACEI/ARB-treated hypertensive women ($p = .003$). After accounting for LBM, whole-body fat mass, age, the double product (heart rate \times systolic blood pressure), and the distance walked per day, the RMR was 2.9% lower in the patients taking ACEI/ARB ($p = .26$, treatment \times sex interaction $p = .005$). LBM, age, and the double product explained 78% of the variability in RMR ($R^2 = 0.78$, $p < .001$). In contrast, fat mass, the distance walked per day, and total T4 or TSH did not add predictive power to the model. Compared to men, a greater RMR per kg of LBM was observed in untreated hypertensive overweight and obese women, while this sex difference was not observed in patients treated with ACEI or ARBs. In

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2021 The Authors. *The Journal of Clinical Hypertension* published by Wiley Periodicals LLC

conclusion, our results indicate that elevated RMR per kg of LBM may be normalized by antagonizing the renin-angiotensin system.

KEYWORDS

angiotensin, exercise, obesity, overweight, resting energy expenditure, women

1 | INTRODUCTION

Resting metabolic rate (RMR) is increased in hypertension^{1–3} likely due to increased sympathetic^{4,5} and renin-angiotensin system (RAS) overactivation.⁶ In overweight and obese hypertensives, the increased RMR is explained by an elevated myocardial oxygen consumption due to an increased resting double product (heart rate \times systolic blood pressure), combined with differences in body composition.¹

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin blockers (ARB) are a cornerstone in the treatment of hypertension, mainly when administered to patients with increased RAS activity as hypertensives with overweight or obesity.⁷ Despite recent rodent studies showing that RMR is increased by angiotensin II acting on arcuate nucleus neurones,⁸ it remains unknown whether the RAS system's counteraction is associated with reduced RMR. Moreover, sexual dimorphism in blood pressure regulation and metabolism exists in humans,^{9,10} in part explained by sex differences in the RAS.¹¹

Therefore, this study aimed to determine whether resting metabolic rate is reduced in hypertensive patients treated with ACEI/ARB after controlling for the confounding effects of lean mass, fat mass, age, and physical activity. We hypothesized that ACEI/ARB treatment would be associated with lower RMR per kg of lean mass in hypertensive patients treated with ACEI/ARB compared with untreated hypertensives of similar age, BMI, and level of physical activity.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Patients

One hundred and seventy-four participants with overweight or obesity volunteered to participate in a study to reduce body weight with exercise and a low-calorie diet. As inclusion criteria, men and women had to be 18–70 years old with a body mass index (BMI) \geq 27, without medical contraindications to exercise and smoking less than six cigarettes per day. Patients with glucose intolerance or type 2 diabetes (if diagnosed within the last five years) were also admitted. More details on inclusion/exclusion criteria can be found in the ISRCTN registry (ISRCTN11049554). Data were collected from June to October 2016. The study was conducted per the Declaration of Helsinki after approval by the Local Ethical Committee (Ref. 140187). All subjects received oral and written information about the purposes, risks, and benefits of the study before providing their written consent. Fifty-one men and forty-two women had hypertension, which was untreated in

30 men and 19 women that served as a control group. Twenty-nine hypertensives, 16 men, and 13 women were treated with ACEI or ARB. In the untreated hypertensive group, four men and two women had type 2 diabetes treated with diet and exercise in three men, while the other man and the two women received metformin. Likewise, one man and one woman from the ACEI/ARB-treated hypertensives had diabetes treated with metformin. In addition, two men and five women from the untreated hypertensive group were on statins, as well as six men and one woman in the treated hypertensive group.

2.2 | General procedures

A full description of the general procedures has been previously published.¹ Subjects reported to the laboratory between 7:00 and 9:30 A.M., following a 12-hour overnight fast. All subjects were requested not to exercise and to refrain from drinking alcohol and caffeinated drinks during the 48 hours preceding the tests. Upon arrival, their body weight and height were measured to the nearest 0.1 kg and 0.1 cm, respectively (Seca, Hamburg, Germany). The weighing scale was calibrated with certified calibration masses of class M1. After that, their body composition was determined by dual-energy X-ray absorptiometry (Lunar iDEXA, General Electric, Wisconsin, USA).¹² Then, their blood pressure was measured in triplicate (Omron M3 Intellisense HEM-7131-E, Hoofddorp, Netherlands) after a 5-minute seated-period according to the American Heart Association recommendations.¹³ This was followed by assessing their resting metabolic rate (RMR) by indirect calorimetry, as explained in the next section. Following the RMR test, a 22-G cannula was inserted in a heated-hand vein to obtain arterialized blood and basal blood samples. Right after, they ingested 75 g of glucose to carry out a 2-hour oral glucose tolerance test. Three hours later, they performed an incremental exercise test to exhaustion to determine their VO_2max .

2.3 | Resting metabolic rate

Resting metabolic rate (RMR) was measured by indirect calorimetry (Vmax N29; SensorMedics, Yorba Linda, California, USA or Vyntus CPX (Jaeger-CareFusion, Hoechberg, Germany) at an ambient temperature of 23–26°C.¹⁴ The metabolic carts were calibrated immediately before each test according to the manufacturer instructions, using certified high-grade calibration gases. The Vmax N29 SensorMedics has been validated for indirect calorimetry by the ethanol-burning test. In

our laboratory, both metabolic carts overestimated the stoichiometric RQ of butane combustion, the Vmax N29 by 2.8% and the Vyntus by 1.5%, with a coefficient of variation below 1% in both cases. All Vyntus CPX data were transformed into Vmax N29 data for further analysis, using values obtained with both analyzers in a parallel cross-calibration study.

The RMR was assessed for 30 minutes in a well-ventilated room while the subjects laid supine on a comfortable laboratory stretcher. Participants were instructed to avoid talking and remain motionless. Oxygen uptake (VO_2) and carbon dioxide production (VCO_2) were measured breath-by-breath for 20 minutes after an initial 10-minute habituation period using a face mask. For further analysis, the data were averaged every 20 seconds. All 20-second averages with VO_2 values deviating from the mean more than two SD were discarded. Then, the mean VO_2 and VCO_2 values recorded during a 10-minute period with steady VO_2 were averaged to calculate the daily resting energy expenditure.¹⁵

2.4 | Maximal oxygen uptake

Subjects performed an incremental exercise test with verification on a cycle ergometer (Corival, Lode, Netherlands). The test started with a load of 20 W increased by 10 W every 3 minutes until the respiratory exchange ratio (RER) was ≥ 1.00 . After that, the cycle ergometer was unloaded, and the subjects continued pedaling at low cadence for 2 minutes. Subsequently, the load was increased to the intensity at which an RER of 1.00 was reached and raised by 10 W (women) or 15 W (men) every minute until exhaustion. Then, the cycle ergometer was unloaded while the subjects continued pedaling at a slow speed (40–50 rpm) to facilitate recovery. At the third minute of the recovery phase, a verification test was started at the intensity reached at exhaustion +5 W during 1 minute, and incremented by 5/4 W in men/women, every 20 seconds, until exhaustion. During the tests, the participants were instructed to maintain pedaling rates close to 70 rpm. Gas exchange data were averaged every 20 seconds, and the highest 20-second averaged VO_2 value recorded during the entire test was taken as the $\text{VO}_{2\text{max}}$.³⁷ The $\text{VO}_{2\text{max}}$ results are reported in absolute values (mL/min), normalized to body mass (mL/kg/min), and normalized for RMR (to calculate the corresponding metabolic equivalents or METS).

2.5 | Physical activity

Participants were equipped with a Garmin Vivofit activity tracker (micro-electromechanical triaxial accelerometer) (Garmin International Inc., Olathe, KS, USA) to record their physical activity during at least four consecutive days, including two weekend days. Participants' characteristics (gender, age, weight, and height) were introduced into the Garmin Connect website and synchronized with the activity tracker as recommended by the manufacturer. Patients were instructed how to wear the device on the non-dominant wrist.

2.6 | Assessment of TSH and T_4

Five mL of blood were collected into serum vacutainer tubes (1×5 mL) with coagulation enhancer and splitting gel (Cat. No. 367955, BD Medical Systems, Franklin Lakes, NJ, USA). After ~ 30 minutes at room temperature to allow for clotting, blood samples were centrifuged at 2000 g at 4°C for 10 minutes, and the serum supernatants stored at -80°C until analyzed. The serum concentrations of thyroid-stimulating hormone (TSH) and total thyroxine (T_4) in basal blood samples were measured spectrophotometrically with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Antibodies-online, Cat. No. ABIN2773773, Aachen, Germany) in a sub-sample of forty-five participants. These participants were randomly assigned from the untreated HTA and the ACEI/ARB groups, maintaining the same proportion from the total number of participants belonging to each group, and conserving the same proportion of men and women within each group. These assays had a sensitivity of 0.078 $\mu\text{IU/mL}$ for TSH and 0.4 $\mu\text{g/dL}$ for T_4 . The measurements were performed according to the manufacturer's protocol. The intra- and inter-assay coefficients of variation for these assessments are 7.0% and 7.7% for TSH and 4.7% and 5.4% for T_4 , respectively.

2.7 | Statistical analysis

The sample size required to show a 10% between-groups difference in RMR was estimated to be 26 patients per group, assuming that the standard deviations (SD) of RMR represents approximately 16% of the measured value¹⁶ (effect size: 0.8, at $\alpha = 0.05$ and $1 - \beta = 0.80$; G*Power v.3.1). Results are reported as means \pm SD. Firstly, the Kolmogorov-Smirnov test was run to check for a Gaussian distribution. Data departing from normality were transformed logarithmically before further analysis. Unpaired *t* tests were applied to compare the mean characteristics of the 78 volunteers with hypertension (untreated and under pharmacological treatment with ACEI or ARB) (Table 1). ANOVA was used to determine whether differences in RMR existed between untreated and ACEI/ARB-treated hypertensives with sex as a between-individual factor (Table 2 and 3). This analysis was followed by ANCOVA, with FFM, FM, age, double product, and physical activity as covariates. Besides, a multiple regression analysis was performed to determine which variables predict RMR. Values are reported as the mean \pm standard deviation (SD) unless otherwise stated. Statistical significance was set at $p < .05$. The statistical analyses were performed using IBM SPSS v.26.0 for Apple Computers (IBM, New York, USA).

3 | RESULTS

The general characteristics of the patients studied are shown in Tables 1 and 2. Age and BMI were similar in both sexes. Women had a higher percentage of body fat than men. Cardiorespiratory fitness was better in men than women, although the differences were

TABLE 1 Characteristics of the study population

	Men (n = 46)			Women (n = 32)			p
	Mean ± SD	Range (min-max)		Mean ± SD	Range (min-max)		
Age (years)	43.5 ± 9.7	27.7	67.9	43.0 ± 11.4	19.8	62.5	.82
Weight (kg)	106.6 ± 13.0	83.6	137.3	89.6 ± 12.4	74.1	135.1	<.001
Height (cm)	177 ± 7	161	190	163 ± 6	150	175	<.001
BMI (kg/m ²)	34.0 ± 2.5	29.6	39.9	33.5 ± 3.1	28.1	45.4	.43
Body fat (%)	37.7 ± 4.7	28.9	51.3	47.6 ± 4.2	39.4	56.1	<.001
Total lean mass (kg)	63.1 ± 8.8	48.1	89.7	44.2 ± 5.0	38.0	56.4	<.001
VO ₂ max (mL.min ⁻¹)	2747 ± 536	1609	3841	1827 ± 382	1249	2757	<.001
VO ₂ max (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	25.9 ± 4.5	18.4	34.6	20.5 ± 4.0	14.0	28.2	<.001
VO ₂ max (mL.kg LM ⁻¹ .min ⁻¹)	43.6 ± 6.7	31.2	58.8	41.2 ± 6.4	30.5	55.5	.12
METS (VO ₂ max.RMR ⁻¹)	9.9 ± 1.7	6.4	13.8	8.5 ± 1.4	5.9	12.1	<.001
Distance (km.day ⁻¹)	7.6 ± 2.9	2.7	15.2	5.7 ± 2.1	2.1	9.3	.004
Steps.d ⁻¹	11068 ± 3309	5008	20675	10150 ± 2572	5345	14786	.20

BMI, body mass index; kg LM, kg of whole-body lean mass; Distance, distance walked or run every day; Steps.d⁻¹, number of steps walked per day. METS, metabolic equivalents achieved during the incremental exercise to exhaustion; RMR, resting metabolic rate. Analysis based on unpaired t-test.

not statistically significant after accounting for lean body mass differences. Men were more physically active than women (Table 1). Twenty-nine patients, 16 men and 13 women were under treatment with ACEI/ARB (Table 2). The patients treated with ACEI/ARB had a slightly lower VO₂max normalized to the whole-body lean mass than the hypertensives without pharmacological treatment (Table 2). Men had marginally higher diastolic and mean arterial pressure values than women. Despite the pharmacological treatment, the resting BP values were similarly elevated in both groups. No significant differences were observed in resting HR or double product (systolic BP x HR) between the two, although there was a significant double product by treatment interaction (Table 3). No significant differences were observed between treated and not treated hypertensives in insulin sensitivity or thyroid function (Table 3).

The RMR in absolute values was larger in men than women (Table 3 and Figure 1). However, when expressed as kcal.d⁻¹. kg LM⁻¹, the values were marginally higher in women than men due to differences in the untreated group. Consequently, the RMR normalized to the whole-body lean mass was 15 % higher in the untreated hypertensive women (Table 3 and Figure 1).

After accounting for lean body mass as a covariate, the estimated mean RMR was 6 % lower in the group receiving ACEI/ARB (1718, CI: 1644–1795; and 1828, CI:1766–1892 kcal.day⁻¹, in treated and untreated hypertensives, *p* = .028, Treatment x sex interaction *p* = .004). Adding the whole-body fat mass as a covariate did not change the picture (1718, CI: 1644–1795; and 1828, CI:1766–1892 kcal.day⁻¹, in treated and untreated hypertensives, *p* = .032, Treatment x sex interaction *p* = .005). After adding age as a covariate, the observed differences in RMR were not statistically significant (1734, CI: 1663–1803; and 1803, CI:1742–1862 kcal.day⁻¹, in treated and untreated hypertensives, *p* = .16, Treatment x sex interaction *p* < .001). Then, we included the double product as a covariate, and no significant differences were observed after accounting for the four covariates (1734,

CI: 1667–1807; and 1799, CI:1742–1862 kcal.day⁻¹, in treated and untreated hypertensives, *p* = .15, Treatment x sex interaction *p* = .003). Afterwards we added to the model the distance walked per day, and the observed 2.9 % lower RMR in the patients taking ACEI/ARB was not statistically significant (1738, CI: 1667–1811; and 1795, CI:1734–1854 kcal.day⁻¹, in treated and untreated hypertensives, *p* = .26, Treatment x sex interaction *p* = .005). Finally, we added to the model the total T4 serum concentrations, and the observed 3.8 % lower RMR in the patients taking ACEI/ARB was not statistically significant (1750, CI: 1652–1849; and 1816, CI:1734–1897 kcal.day⁻¹, in treated and untreated hypertensives, *p* = .33, Treatment x sex interaction *p* = .017). After accounting for the six covariates, significant statistical sex x treatment interaction indicated that ACEI/ARB treatment might have attenuated the RMR in women. Similar results were obtained by adding TSH or both T4 and TSH to the model.

Multiple regression analysis showed that lean body mass, age and the double product explain 78 % of the variability in RMR (*R*² = 0.78, *p* < .001). In contrast, fat mass, the distance walked per day, and total T4 or TSH did not add predictive power to the model (Table 4).

4 | DISCUSSION

This study shows that hypertensive overweight or obese women have a greater RMR than men. Treatment of hypertensive overweight and obese patients with ACEI/ARB is associated with a slightly lower RMR. However, the observed differences between treated and untreated patients were reduced to 2.9 % and were not statistically different after accounting for between-groups differences in total lean mass, fat mass, age, the double product, and physical activity (distance walked per day). Nevertheless, significant sex by treatment interaction remained, indicating that in hypertensive overweight or obese women antagonizing angiotensin II might reduce RMR.

TABLE 2 Body composition, fitness, and physical activity

		Untreated HTA (M/W: 30/19)	ACEI/ARB(M/W: 16/13)	ANOVA		
				Treat	sex	Sex × Treat
Age (years)	M	41.4 ± 9.4	47.5 ± 9.2	0.069	0.63	0.52
	W	41.8 ± 10.9	44.7 ± 12.3			
Weight (kg) ^a	M	106.0 ± 11.4	108.5 ± 15.9	0.84	0.001	0.72
	W	88.7 ± 9.6 [§]	90.4 ± 16.2 [§]			
Height (cm)	M	176 ± 7	177 ± 8	0.86	0.001	0.62
	W	164 ± 6 [§]	163 ± 6 [§]			
BMI (kg.m ⁻²) ^a	M	34 ± 3	34 ± 2	0.85	0.38	0.94
	W	33 ± 2	34 ± 4			
Body fat (%)	M	38.0 ± 5.0	36.9 ± 4.1	0.88	0.001	0.38
	W	47.3 ± 3.6 [§]	48.1 ± 4.9 [§]			
Total lean mass (kg) ^a	M	62.0 ± 6.4	65.1 ± 12.1	0.80	0.001	0.31
	W	44.5 ± 4.6 [§]	43.6 ± 5.7 [§]			
VO ₂ max (mL/min)	M	2764 ± 454	2717 ± 679	0.33	0.001	0.57
	W	1899 ± 391 [§]	1722 ± 359 [§]			
VO ₂ max (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	M	26.3 ± 4.8	24.9 ± 4.0	0.13	0.001	0.87
	W	21.2 ± 3.5 [§]	19.5 ± 4.5 [§]			
VO ₂ max (mL.kg LM ⁻¹ .min ⁻¹)	M	44.8 ± 7.2	41.5 ± 5.3	0.045	0.001	0.91
	W	42.5 ± 5.9	39.5 ± 6.9			
Distance (km.day ⁻¹)	M	7.8 ± 2.8	7.1 ± 3.1	0.19	0.007	0.89
	W	6.1 ± 2.2 [§]	5.2 ± 2.0			
Steps.d ⁻¹	M	11 258 ± 3517	10 701 ± 2946	0.24	0.21	0.67
	W	10 648 ± 2423	9459 ± 2707			

M, men, W, women; HTA, hypertension; BMI, body mass index; VO₂max, maximal oxygen uptake;

*Compared to the untreated hypertensives;

[§]*p* < .05 women compared to men;

^aStatistical analysis after logarithmic transformation. Based on ANOVA (no covariates introduced), Treat: main effect for treatment; Sex: main effect for differences between men and women; Sex × Treat: sex by treatment interaction.

4.1 | Untreated hypertensive women have a slightly higher RMR than untreated men

Previous studies in healthy humans have reported similar lean body mass normalized RMRs in men and women.¹⁶⁻¹⁹ In addition, a small study reported a reduction of lean body mass normalized RMR in hypertensive women after a 10 % weight loss, while it remained unchanged in normotensive women.²⁰ In the present cohort, hypertensive women had higher RMR-normalized to lean body mass than men, which does not seem mediated by the larger fat mass of women than men, since when fat mass was included as a covariate, the differences in RMR persisted. Several factors are implicated in the regulation of RMR, among which the sympathetic nervous system (SNS) and RAS

play important roles.^{8,21} The SNS increases brown adipose tissue heat production and facilitates the action of thyroid hormones.²² SNS overactivity promotes ATP consumption by stimulating futile cycles and increasing Na⁺-K⁺ pump and SERCA energy expenditure.²² Besides, sympathetic overactivity increases resting heart rate and blood pressure, contributing to elevating RMR by increasing the heart's energy consumption.¹

One of the mechanisms that could explain a larger RMR per kg of whole-body lean mass in women is a potentially higher SNS activity in hypertensive obese women.^{4,23-25} Besides, greater SNS responsiveness to the cold pressor test measured as increased MSNA has been reported in 60-year-old women compared to men of similar age.²⁶ Although insulin increases MSNA,^{27,28} basal insulin concentrations

TABLE 3 Blood pressure, metabolic variables, end resting energy expenditure

		Untreated HTA (M/W: 30/19)	ACEI/ARB (M/W: 16/13)	ANOVA		
				Treat	sex	Sex × Treat
Systolic BP (mmHg)	M	134 ± 12	140 ± 17	0.75	0.065	0.12
	W	133 ± 10	129 ± 15			
Diastolic BP (mmHg)	M	86 ± 9	87 ± 10	0.72	0.044	0.25
	W	84	±			
MAP (mmHg)	M	102 ± 8	105 ± 11	0.97	0.024	0.12
	W	100	±			
Resting HR (beats.min ⁻¹)	M	65.3 ± 8.3	68.8 ± 13.3	0.82	0.70	0.062
	W	68.5 ± 6.9	63.9 ± 6.9			
Double Product (Beats.min ⁻¹ .mmHg)	M	8716 ± 1307	9696 ± 2658	0.82	0.27	0.03
	W	9113 ± 1273	8267 ± 1602			
Plasma Glucose (mM) ^a	M	5.5 ± 0.7	5.6 ± 0.7	0.54	0.038	0.75
	W	5.2 ± 0.6	5.3 ± 0.4			
Plasma Insulin (μU.mL ⁻¹) ^a	M	9.7 ± 5.0	11.4 ± 4.6	0.40	0.40	0.32
	W	9.8 ± 5.4	9.9 ± 6.6			
HOMAIR ^a	M	2.4 ± 1.4	3.0 ± 1.6	0.37	0.23	0.32
	W	2.3 ± 1.2	2.3 ± 1.6			
Insulinogenic Index ^a	M	0.8 ± 0.7	0.8 ± 0.6	0.85	0.95	0.39
	W	0.9 ± 0.5	0.9 ± 0.7			
Disposition Index ^a	M	3.0 ± 2.4	2.1 ± 1.2	0.32	0.34	0.51
	W	3.7 ± 2.5	3.0 ± 2.4			
Matsuda ^a	M	4.2 ± 2.4	3.1 ± 1.3	0.18	0.22	0.61
	W	4.5 ± 2.3	3.9 ± 1.6			
TSH (μU.L ⁻¹) ^{a,b}	M	1.0 ± 0.8	1.4 ± 0.9	0.11	0.11	0.71
	W	1.0 ± 0.8	1.2 ± 0.7			
Total T4 (μg.dL ⁻¹) ^b	M	7.3 ± 1.4	7.3 ± 0.9	0.31	0.71	0.27
	W	7.8 ± 1.1	8.6 ± 1.0			
RMR (Kcal.day ⁻¹) ^a	M	1943 ± 229	2085 ± 449	0.16	0.001	0.006
	W	1647 ± 284 [§]	1404 ± 303 ^{§,*}			
RMR (Kcal.LM ⁻¹ .day ⁻¹)	M	31.5 ± 3.1	32.2 ± 4.6	0.026	0.007	0.005
	W	36.9 ± 4.4 [§]	32.0 ± 4.0 [*]			

BP, blood pressure; MAP, mean arterial pressure; RMR, resting metabolic rate; M, men, W, women; HTA, hypertension;

^{*}Compared to the untreated hypertensives;

[§]*p* < .05 women compared to men;

^aStatistical analysis after logarithmic transformation. All analysis except TSH and total T4, were based on ANOVA (no covariates introduced), Treat: main effect for treatment; Sex: main effect for differences between men and women; Sex × Treat: sex by treatment interaction.

^bStatistical analysis adjusted for age and percentage of body fat.

For TSH and total T4, No. = 17 (9 M/8W) for the untreated HTA group and N = 28 (17 M/11W) for ACEI/ARB group.

were similar in men and women, regardless of ACEI/ARB treatment (Table 3).

Angiotensin II, which is increased in obesity,²⁹ has been shown to stimulate sympathetic activity.³⁰ In the present investigation, no significant differences in RMR per kg of LM were observed between men and women after treatment with ACEI/ARB, indicating that inhibition of angiotensin II might normalize RMR in hypertensive women.

Part of ACEI/ARB's effect is likely due to the reduction of the double product, which has been shown to contribute to increased RMR observed in untreated hypertensives.¹ In agreement, the heart mass has predictive value for the RMR in women.³¹ Besides, a sex difference in the action ACEI/ARB treatment in RMR is also supported by the significant sex × treatment interaction reported in Table 3. The sex dimorphism in response to the ACEI/ARB treatment may be due to

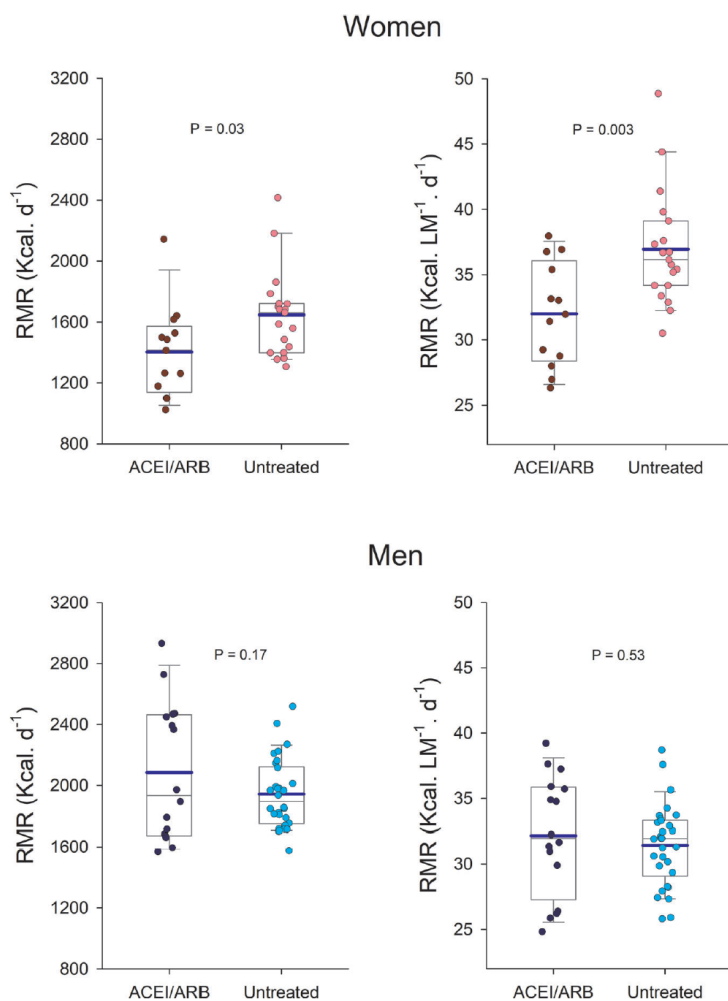


FIGURE 1 Resting metabolic rate (BMR) in overweight women and men with hypertension treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and blockers (ARB) or who were untreated. The extremes of the whiskers represent the limits of the 5th and 95th percentiles, respectively; the thin and thick horizontal lines inside the boxes correspond to the mean and median values, respectively; and the lower and upper limits of the box delimit the 1st and 3rd quartiles, respectively. N = 78, 29 were ACEI/ARB treated patients (Men/Women: 16/13) and 49 untreated hypertensives (Men/Women: 30/19). “p” values represent the comparison between treated and untreated hypertensives

TABLE 4 Factors predicting resting metabolic rate (Kcal/ day) in hypertensive patients with or without treatment with ACEI/ARB

Predictor	Estimate	SE	t	p	Standardized Estimate (β)	R ²
Intercept ^a	1.98748	0.2157	9.22	<.001		
Log Total lean mass (kg)	0.75464	0.1116	6.76	<.001	0.755	0.688
Age (years)	-0.00213	5.94E-04	-3.59	<.001	-0.233	0.727
Double Product (Beats.min ⁻¹ .mmHg)	0.00000638	0.00000319	2	.049	0.118	0.750
HTA treatment x Sex (interaction)	0.06956	0.0232	3	.004	0.738	0.783
HTA Treatment ^a	-0.02069	0.0155	-1.33	.188	-0.219	
Sex ^a	-0.04135	0.0268	-1.54	.127	-0.439	

The resting metabolic rate was logarithmically transformed; N = 78; Sex: Men = 1, Women = 2; hypertension (HTA) treatment with ACEI/ARB = 1, otherwise = 2;

^aRepresents reference level (Men = 1 and treated with ACEI/ARB = 1).

sex differences in the balance between angiotensin II (vasoconstrictive and pro-inflammatory) and its metabolite angiotensin 1–7 (anti-inflammatory and vasodilatory). Experiments with mice indicate that obesity increases the hypertensive arm of the RAS (AngII/AT1R) but decreases angiotensin 1–7 and ACE2 in males, while opposite effects were observed in females.³² In contrast, our data indicate that women with overweight and hypertension have an elevated RMR, which is normalized by antagonizing angiotensin II action.

In agreement with previous studies,^{18,19} basal thyroid hormone concentrations were not associated with resting metabolic rate in this cohort and did not contribute to explaining the increased resting metabolic rate of untreated hypertensive women in the present investigation.

4.2 | Antagonizing angiotensin II and RMR

Angiotensin II binds to two G-protein Coupled Receptors (GPCRs), angiotensin type 1 (AGTR1) and type 2 (AGTR2) receptors. In rodents, two isoforms of the AGTR1 termed AGTR1a and AGTR1b receptors are expressed.^{33,34} Stimulation of AGTR1a in neurones of the arcuate nucleus by angiotensin II increases both blood pressure and RMR in rodents.^{6,35} Likewise, in rats overexpressing the human renin gene RMR is increased.³⁶ In theory, this action of angiotensin II could be mediated through the AGTR1 in humans,⁸ but experimental evidence is lacking. The fact that treatment with ACEI/ARB is associated with normalized RMR in hypertensive women with overweight or obesity supports a thermogenic effect of angiotensin II in humans. In men, ACEI/ARB treatment was not associated with lower RMR may be related to the greater degree of adiposity in women than men (48 vs 38%), which may facilitate a greater activation of RAS in women. Nevertheless, to definitively establish the role played by adiposity on the effects of ACEI/ARB treatment in RMR, new longitudinal studies will be required in lean and obese hypertensives.

Hypertension is associated with insulin resistance.² However, no association was observed in the present cohort between insulin sensitivity and blood pressure status after accounting for differences between treated and untreated patients in physical activity or cardiorespiratory fitness.¹

4.3 | Limitations

The main limitation of this study relies on its cross-sectional nature and the small sample size. In addition, although the groups were well-matched by blood pressure, age, BMI, physical activity, and cardiorespiratory fitness, women had a higher percentage of body fat than men. These results will need confirmation with longitudinal studies to establish whether ACEI/ARB treatment may lower more RMR in women than men. In so doing, the information reported in the present investigation may be helpful to estimate the appropriate sample size.

5 | CONCLUSIONS

In summary, hypertensive overweight or obese women have a greater RMR per kg of lean body than men. This sex difference is not observed in men and women treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. Our results indicate that elevated RMR per kg of lean body mass may be normalized by antagonizing the RAS.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was financed by a grant from the Ministerio de Economía y Competitividad (PI14/01509, and FEDER), ULPGC (ULPAPD-08/01-4), and ACIISI (ProID2017010106). The technical assistance of Jose Navarro de Tuero is much appreciated.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS


PPV and JAC conceptualization; PPV, MMR, DMA, and JAC and supervision; PPM, MMR, DMA, IPS, MPV, VGA, DC, PPV, and JAC participated in data collection, analysis, and interpretation of results; PPM, MMR, and JAC wrote the first version of the manuscript; ALL authors contributed comments and approved the final version and are accountable for the for all aspects of the work.

ORCID

Pablo B. Pedrianes-Martin MD  <https://orcid.org/0000-0001-9173-500X>

Marcos Martin-Rincon PhD  <https://orcid.org/0000-0002-3685-2331>


David Morales-Alamo PhD  <https://orcid.org/0000-0001-8463-397X>

Ismael Perez-Suarez PhD  <https://orcid.org/0000-0002-7969-0061>

Mario Perez-Valera MSc  <https://orcid.org/0000-0002-8332-729X>

Victor Galvan-Alvarez MSc  <https://orcid.org/0000-0002-1272-3471>

David Curtelin MD, PhD  <https://orcid.org/0000-0001-6462-382X>

Pedro de Pablos-Velasco MD, PhD,  <https://orcid.org/0000-0002-9190-2581>

Jose A.L. Calbet MD, PhD,  <https://orcid.org/0000-0002-9215-6234>

REFERENCES

- Pedrianes-Martin PB, Perez-Valera M, Morales-Alamo D, et al. Resting metabolic rate is increased in hypertensive patients with overweight or obesity: potential mechanisms. *Scand J Med Sci Sports*. 2021;31(7):1461-1470.
- Kunz I, Schorr U, Klaus S, Sharma AM. Resting metabolic rate and substrate use in obesity hypertension. *Hypertension*. 2000;36(1):26-32.
- Creber C, Cooper RS, Plange-Rhule J, et al. Independent association of resting energy expenditure with blood pressure: confirmation in populations of the African diaspora. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(4):1-10.
- Grassi G, Dell'oro R, Facchini A, Quarti Trevano F, Bolla GB, Mancia G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens*. 2004;22(12):2363-2369.

5. Fu Qi. Sex differences in sympathetic activity in obesity and its related hypertension. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1454(1):31-41.
6. Clafflin KE, Sandgren JA, Lambert AM, et al. Angiotensin AT1A receptors on leptin receptor-expressing cells control resting metabolism. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1414-1424.
7. Te Riet L, Van Esch JHM, Roks AJM, Van Den Meiracker AH, Danser AHJ. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res.* 2015;116(6):960-975.
8. Deng G, Grobe JL. The renin-angiotensin system in the arcuate nucleus controls resting metabolic rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(2):120-127.
9. Yoo J-K, Fu Qi. Impact of sex and age on metabolism, sympathetic activity, and hypertension. *FASEB J.* 2020;34(9):11337-11346.
10. Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N, et al. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia.* 2020;63(3):453-461.
11. White MC, Fleeman R, Arnold AC. Sex differences in the metabolic effects of the renin-angiotensin system. *Biol Sex Differ.* 2019;10(1):31.
12. Calbet JAL, Ponce-Gonzalez JG, Calle-Herrero J, et al. Exercise preserves lean mass and performance during severe energy deficit: the role of exercise volume and dietary protein content. *Front Physiol.* 2017;8(483):1-13.
13. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2005;45(1):142-161.
14. Martin-Rincon M, Perez-Valera M, Morales-Alamo D, et al. Resting Energy Expenditure and Body Composition in Overweight Men and Women Living in a Temperate Climate. *J Clin Med.* 2020;9(203):1-20.
15. Peronnet F, Massicotte D. Table of nonprotein respiratory quotient: an update. *Can J Sport Sci.* 1991;16(1):23-29.
16. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(2):241-247.
17. Buchholz AC, Rafii M, Pencharz PB. Is resting metabolic rate different between men and women?. *Br J Nutr.* 2001;86(6):641-646.
18. Bernstein RS, Thornton JC, Yang MU, et al. Prediction of the resting metabolic rate in obese patients. *Am J Clin Nutr.* 1983;37(4):595-602.
19. Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Rance KA, Speakman JR. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(5):941-948.
20. Sheu WH-H, Chin H-ML, Su H-Y, Jeng C-Y. Effect of weight loss on resting energy expenditure in hypertensive and normotensive obese women. *Clin Exp Hypertens.* 1998;20(4):403-416.
21. Monroe MB, Seals DR, Shapiro LF, Bell C, Johnson D, Jones PP. Direct evidence for tonic sympathetic support of resting metabolic rate in healthy adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(5):E740-744.
22. Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev.* 2006;86(2):435-464.
23. Marinos A, Gamboa A, Celedonio JE, et al. Hypertension in Obese Black Women is Not Caused by Increased Sympathetic Vascular Tone. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11).
24. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, et al. Autonomic contribution to blood pressure and metabolism in obesity. *Hypertension.* 2007;49(1):27-33.
25. Andersson B, Elam M, Wallin BG, Björntorp P, Andersson OK. Effect of energy-restricted diet on sympathetic muscle nerve activity in obese women. *Hypertension.* 1991;18(6):783-789.
26. Keller-Ross ML, Cunningham HA, Carter JR. Impact of age and sex on neural cardiovascular responsiveness to cold pressor test in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2020;319(3):R288-R295.
27. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest.* 1991;87(6):2246-2252.
28. Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jéquier E, Nicod P, Scherrer U. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest.* 1994;93(6):2365-2371.
29. Saiki A, Ohira M, Endo K, et al. Circulating angiotensin II is associated with body fat accumulation and insulin resistance in obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2009;58(5):708-713.
30. Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol.* 1992;262(6):E763-778. Pt 1.
31. Geisler C, Braun W, Pourhassan M, et al. Gender-Specific Associations in Age-Related Changes in Resting Energy Expenditure (REE) and MRI Measured Body Composition in Healthy Caucasians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(7):941-946.
32. Gupte M, Thatcher SE, Boustany-Kari CM, et al. Angiotensin converting enzyme 2 contributes to sex differences in the development of obesity hypertension in C57BL/6 mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(6):1392-1399.
33. Sandberg K, Ji H, Clark AJ, Shapira H, Catt KJ. Cloning and expression of a novel angiotensin II receptor subtype. *J Biol Chem.* 1992;267(14):9455-9458.
34. Iwai N, Inagami T. Identification of two subtypes in the rat type I angiotensin II receptor. *FEBS Lett.* 1992;298(2-3):257-260.
35. Davisson RL, Oliverio MI, Coffman TM, Sigmund CD. Divergent functions of angiotensin II receptor isoforms in the brain. *J Clin Invest.* 2000;106(1):103-106.
36. Gratz P, Boschmann M, Dechend R, et al. Energy metabolism in human renin-gene transgenic rats: does renin contribute to obesity?. *Hypertension.* 2009;53(3):516-523.
37. Marcos M-R, Juan Jose G-H, Jose L-R, Ismael P-S, Jesus Gustavo P-G, Jaime de La C-H, Mario P-V, Alberto P-L, David C, Evgenia DC, David M-A, Jose ALC. Impact of data averaging strategies on $\dot{V}O_2$ max assessment: mathematical modeling and reliability. *Scand J Med Sci Sports.* 2019;29(10):1473-1488. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sms.13495>

How to cite this article: Pedrianes-Martin PB, Martin-Rincon M, Morales-Alamo D, et al. Treatment of hypertension with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and resting metabolic rate: A cross-sectional study. *J Clin Hypertens.* 2021;23:2106-2114. <https://doi.org/10.1111/jch.14392>



Original Investigation

Ultrasonographic Size of the Thenar Muscles of the Nondominant Hand Correlates with Total Body Lean Mass in Healthy Subjects

Pablo B. Pedrianes-Martin, MD, Gema M. Hernanz-Rodriguez, PhD, Jesus M. Gonzalez-Martin, PhD, Mario Perez-Valera, PhD, Pedro L. De Pablos-Velasco, PhD

Rationale and Objectives: Sarcopenia is associated with adverse outcomes in clinical situations such as elderly population, in-hospital setting and oncologic patients. However, no direct measurement of muscular mass is routinely available for clinicians. The aim of this study was to assess the correlation between thenar musculature of the nondominant hand evaluated by ultrasound and body fat-free mass.

Materials and Methods: In this one-center, cross-sectional, observational study, the width and depth of thenar muscles of both hands was assessed by ultrasonography. Nondominant hand musculature was taken as reference as a better estimator of total body muscular mass. These data were compared to body composition by bioimpedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), hand grip strength, arm muscular area and physical activity (with International Physical Activity Questionnaire). Statistical correlation was determined for each parameter.

Results: We obtained ultrasonographic measurements, International Physical Activity Questionnaire and hand grip strength from 83 subjects, whereas bioimpedance was performed in 64 subjects and DXA in 29 subjects. The strongest correlations were found between longitudinal thenar depth vs fat-free mass index (fat-free mass in DXA [kg]/height² [m]) ($r = 0.63$, $p < 0.001$, 95%CI 0.34–0.81), longitudinal depth and hand dynamometry ($r = 0.72$, $p < 0.001$, 95%CI 0.59–0.81), longitudinal depth and DXA fat-free total mass ($r = 0.76$, $p < 0.001$, 95%CI 0.54–0.88), transversal thenar depth vs fat-free mass index ($r = 0.67$, $p < 0.001$, 95%CI 0.41–0.83), transversal width and DXA fat-free total mass ($r = 0.62$, $p < 0.001$, 95%CI 0.33–0.8), transversal depth and DXA nonfat total mass ($r = 0.81$, $p < 0.001$, 95%CI 0.63–0.91).

Conclusion: Ultrasonographic examination of the nondominant thenar musculature is a fast and simple way of assessing total body fat-free mass, showing a good correlation with body composition measured by bioimpedance analysis and DXA, hand grip strength and arm muscular area.

Key Words: Sarcopenia; Body composition; Ultrasonography; Hand.

© 2020 The Association of University Radiologists. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Abbreviation: BIA (bioimpedance analysis), DXA (dual-energy X-ray absorptiometry), FFMI (fat-free mass index), IPAQ (International Physical Activity Questionnaire), CT (computed tomography), MRI (magnetic resonance imaging), BMI (body mass index), APM (abductor pollicis brevis), FPB (flexor pollicis brevis), OP (opponens pollicis), APMT (adductor pollicis muscle thickness)

Acad Radiol 2021; 28:517–523

From the Department of Endocrinology, Dr Negrin Hospital, Las Palmas, Spain (P.B.P.-M., P.L.D.P.-V.); University of Las Palmas de Gran Canaria, Secretaria de Endocrinología, 4ª planta bloque Hospitalización, Hospital Dr Negrin, Baranco de la Ballena S/N. 35019, Las Palmas, Spain (P.B.P.-M., P.L.D.P.-V.); Department of Anesthesiology, Secretaria de Anestesiología, 3ª planta bloque Hospitalización, Hospital Dr Negrin, Las Palmas, Spain (G.M.H.-R.); Department of Statistics, Dr Negrin Hospital, Research Unit. Edificio Anexo, Hospital Dr Negrin, Las Palmas, Spain (J.M.G.-M.); Department of Physical Education and Research Institute of Biomedical and Health Sciences (IUIBS), University of Las Palmas de Gran Canaria, Campus Universitario de Tafira s/n, Spain (M.P.-V.). Received February 3, 2020; revised February 28, 2020; accepted February 28, 2020. **Address correspondence to:** P.B.P.M. e-mail: ppedmar@yahoo.es

© 2020 The Association of University Radiologists. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.
<https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.02.029>

INTRODUCTION

Body composition is important in the prognosis of a variety of medical conditions. Muscular and fat mass predict the morbidity and mortality in several diseases, as well as the success and rate complications in surgical procedures (1) and is critical for the diagnosis of sarcopenia (2). An accurate and precise assessment of muscle mass requires computed tomography (CT), magnetic resonance imaging, or dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), which are costly and are not always available (3,4).

DXA and CT imply irradiation of the patient. In DXA, differing photon attenuation by tissues is used to determine whole body composition or appendicular distribution of fat and fat-free mass. Other techniques used for estimating body composition, like bioimpedance analysis (BIA), assess primarily other body compartments and then calculate fat-free or muscular mass (5). This proceeding relies on the varying resistance and reactance of different tissues to electricity, mainly depending on their water and electrolyte proportion. In fact, BIA accuracy has been questioned in specific populations, such as obese subjects (6).

Ultrasonography has been regarded as an interesting tool to measure muscular thickness due to its noninvasiveness, simplicity and lack of complications (7). Previous ultrasonographic studies to assess muscle mass have relied on the measurement of quadriceps muscle thickness (8,9). However, it remains unknown what the validity is of hand muscles ultrasonographic dimensions to estimate total lean mass. Ultrasonography allows detecting changes in muscular size, and grayscale has been regarded a possible means of evaluating muscles strength and leg lean mass (10), although validity compared to already established tests (CT, magnetic resonance imaging, BIA) has not been completely studied nor standardized (11,12). DXA is considered the gold standard method for estimating body composition due to its optimal relationship between accuracy, simplicity, reproducibility, availability, cost, and minimum radiation exposure (13). These reasons justify its importance as reference test when new approaches are investigated.

The aim of this observational study was to assess the correlation between the depth and width of the thenar eminence musculature in the nondominant hand measured by ultrasonography and body muscular mass estimated by BIA and DXA in subjects without malnutrition. Other anthropometric parameters, such as arm muscular area and hand grip strength, were also studied.

We hypothesized that the whole body lean mass can be predicted with enough accuracy and precision from the ultrasonographic assessment of the thenar muscular mass in ambulatory patients. As immobilized patients might still perform basic tasks such as eating, combing, etc with their dominant hand, we also considered that the nondominant hand would better reflect global body muscular mass and will allow more accurate predictions.

MATERIAL AND METHODS

Participant Selection

Participation in the study was offered to anyone attending outpatient facilities (patients, medical staff, nurses, etc) as long as they were adults (18 years or older) with no cognitive impairment. Data regarding smoking, hypertension, diabetes mellitus and sport practice were collected. To avoid interferences in regular muscular anabolism and catabolism, we excluded persons who suffered from neuromuscular

conditions or active neoplasms and anyone whose treatment included glucocorticoids, insulin or sulphonylureas. This investigation was approved by the hospital's ethical committee and followed Helsinki regulations. All participants signed an informed consent after receiving appropriate information about the proceedings.

Anthropometry and Body Composition

Anthropometric data such as weight and height (in kg and cm, respectively, with an analogic Seca scale and estadiometer), triceps skinfold (Holtain Tanner/Whitehouse Skinfold Caliper manually calibrated on zero value) and arm circumference (calibrated flexible metric tape) were recorded, with subsequent calculation of body mass index (kg/m²), fat-free mass index (FFMI, kg/m²) and arm muscular area ($[(\text{arm circumference}) - (3.14 \times \text{triceps skinfold})]^2 / [4.3 \times 3.14]$, mm²). Hand dominance was registered (hand, left or ambidexterity), and exercise training was stratified according to iPAQ (international physical activity questionnaire, short version). Hand grip strength was evaluated with a Jamar dynamometer. BIA (TANITA TBT300) and DXA (Lunar iDXA, General Electric, WI) were performed on all volunteers (Table 1).

Hand Ultrasonographic Examination

An ultrasound of both hands was performed in volunteers to measure length, width and depth of thenar muscles (Toshiba Nemio XG with PLM-805AT 8 MHz transducer). All the ultrasonographies were performed by the same operator (P. P.), with previous expertise in thyroid gland ultrasonographic exploration and responsible for the development of the

TABLE 1. Basal Characteristics of the Participants (N = 83)

(Mean Values)	
Age	38.4 years
Sex (male/female)	36 (43.3%)/47 (56.6%)
BMI	24.95 kg/m ²
Waist circumference	89.6 cm
BIA fat mass	25.65%
BIA fat-free mass	74.02%
DXA fat mass	36.35% (27.44 kg)
DXA fat-free mass	59.2% (46.98 kg)
FFMI	16.34 kg/m ²
DM2	3.49%
Hypertension	9.3%
Dyslipidemia	15.12%
Active smokers	3.49%
Regular exercise	62.79%
Hand labour	16.28%
Right hand dynamometry	31.9 kg
Left hand dynamometry	30 kg

BIA, bioimpedance analysis; BMI, body mass index; DM2, type 2 diabetes mellitus; DXA, dual X-ray absorptiometry; FFMI, fat-free mass index.

muskuloskeletal technique subsequently described. Hands were placed flat on a horizontal surface and superficial hand tendinous and muscular structures were identified: abductor pollicis brevis (APB), flexor pollicis brevis (FPB), opponens pollicis, and tendon of the flexor pollicis longus. Measurements of muscular size parameters were taken with the transducer placed both in the longitudinal and the transversal axis, as depicted in Figures 1 and 2. The reference for setting the axes was an imaginary straight line crossing the thumb phalanges.

Only the highest measure was considered for analysis. Muscular thenar depth –comprising APB and FPB– was assessed in longitudinal position, whereas thenar depth –excluding opponens pollicis– and width of APB were determined in the transversal position. For descriptive images, see Figures 3–5.

Ultrasonographic magnitudes were compared to body composition, anthropometric parameters and dynamometric values to examine statistical correlation.

Statistical Analysis

Quantitative variables are expressed in mean values, standard deviation and quartiles. Shapiro-Wilk test has been used for determining the normality of quantitative variables. Frequencies and percentage of qualitative variables has been calculated. To assess association between numerical variables, Pearson correlation coefficient was employed. A *p* value inferior to 0,05 has



Figure 1. Longitudinal transducer placement. (Color version of figure is available online.)



Figure 2. Transversal transducer placement. (Color version of figure is available online.)

been considered statistically significant. The statistical analysis was carried out with the R Core Team software (2018, R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTS

Hand ultrasound and dynamometry were conducted in 83 participants, anthropometric data was collected from 76 (7 unavailable due to caliper miscalibration), BIA was performed in 64 and DXA in 29 (depending on device availability and volunteers' convenience to access university facilities).

Volunteers mean baseline characteristics were: age 38.4 years, men/women 43.3%/56.6%, body mass index 24.95 kg/m², waist circumference 89.6 cm, BIA fat-free mass 74.02%, DXA fat-free mass 59.2%, FFMI 16.34 kg/m². Few had type 2 diabetes (3.49%) or were active smokers (3.49%), but hypertension (9.3%) and dyslipidemia (15.12%) were more common. Many practiced sport regularly (62.79%) and 16.28% were manual workers (construction, administratives, etc). Most of the participants were right-handed (89.16%). The complete basal characteristics are shown in Table 1.

On ultrasound, mean values in the longitudinal axis were: left thenar depth 12.06 mm; right thenar depth 12.69 mm. Transversal parameters (mean) were: left thenar depth 12.17 mm; right thenar depth 12.9 mm; left thenar width 38.34 mm; right thenar width 39.35 mm.

All muscular parameters, except arm muscular area (*p* = 0.976), were consistently higher in the dominant hand: grip strength (*p* < 0.001), longitudinal thenar depth (*p* <



Figure 3. Longitudinal muscular thenar depth. (Color version of figure is available online.)



Figure 4. Transversal muscular thenar width.

0.001), transversal thenar depth ($p < 0.001$) and transversal thenar width ($p = 0.005$). See Table 2 for further details.

The strongest statistical correlation for nondominant hand ultrasonographic parameters was found between: longitudinal thenar depth vs arm muscular area ($r = 0.58$, $p < 0.001$, 95%CI 0.41–0.71), longitudinal thenar depth vs FFMI ($r = 0.63$, $p < 0.001$, 95%CI 0.34–0.81), longitudinal thenar depth vs dynamometry ($r = 0.72$, $p < 0.001$, 95%CI

0.59–0.81), longitudinal thenar depth vs DXA total lean mass ($r = 0.76$, $p < 0.001$, 95%CI 0.54–0.88), transversal thenar width vs dynamometry ($r = 0.46$, $p < 0.001$, 95%CI 0.27–0.62), transversal thenar width vs FFMI ($r = 0.5$, $p = 0.006$, 95%CI 0.16–0.73), transversal thenar width vs DXA total lean mass ($r = 0.62$, $p < 0.001$, 95%CI 0.33–0.8), transversal thenar depth vs FFMI ($r = 0.67$, $p < 0.001$, 95%CI 0.41–0.83) and transversal thenar depth vs DXA total lean

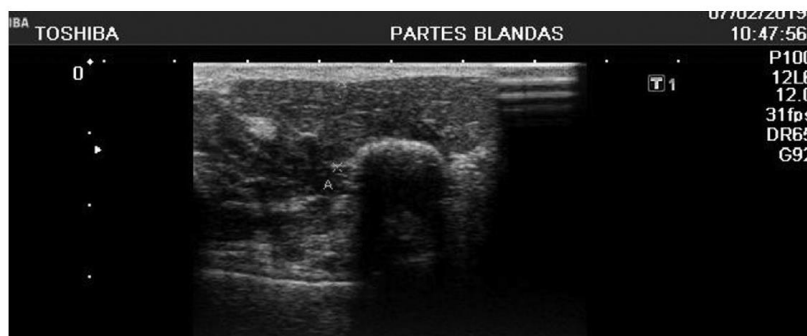


Figure 5. Transversal muscular thenar depth.

TABLE 2. Dominant Vs Nondominant Hand Muscular Parameters

	Dominant	Nondominant	N	p Value
Arm muscular area (mm ²)	43,981.89	43,994.37	76	0.976
Dynamometry (kg)	31.93	29.98	83	<0.001
Ultrasonic parameters				
Longitudinal thenar depth	12.66	12.09	83	<0.001
Transversal thenar depth	12.88	12.18	83	<0.001
Transversal thenar width	39.27	38.41	83	0.005

mass ($r = 0.81$, $p < 0.001$, 95%CI 0.63–0.91). Complete correlation data between ultrasonographic values and other variables are shown in Table 3.

DISCUSSION

In this study, thenar eminence parameters showed a positive and significant correlation with hand grip strength, arm muscular area and total body muscular mass both with BIA and DXA, all of which have been associated with nutritional status and prognosis in different clinical settings. DXA is the gold standard for calculating body composition and, in this investigation, fat-free mass showed the highest correlation with hand ultrasound parameters. This finding justifies assessing thenar muscles as a marker of total body muscular mass. As expected, dominant hand presented larger muscle areas,

supporting the notion that nondominant hand more directly represents total body muscular mass.

Most of ultrasonographic studies are based on quadriceps exploration, which is more inconvenient and takes more time than exploring the hands because patients need to remove clothes and lie down. Hand ultrasound is a fast, simple and noninvasive proceeding which can be performed in any visit with minimum equipment and repeated as many times as desired. Besides, it is not interfered by subcutaneous edema—in contrast with skinfold calipers—and gives direct muscular size. This method could be applied in subjects with amputations and in hospitalized patients by any professional with a basic training in ultrasonography. We realized that differentiating individual muscles was complicated in the thenar eminence as separation between APB and FPB was not always clear, specially in older participants. We decided to

TABLE 3. Nondominant Hand Ultrasonographic Values Vs Other Variables

(Pearson Correlation Coefficient) Variables	N	R	p Value	95% CI
Longitudinal ultrasound parameters				
Thenar depth vs nondominant arm muscular area	76	0.58	<0.001	0.41–0.71
Thenar depth vs nondominant hand dynamometry	83	0.72	<0.001	0.59–0.81
Thenar depth vs total fat-free mass in DXA	29	0.76	<0.001	0.54–0.88
Thenar depth vs total fat mass in DXA	29	0.18	0.352	–0.2 to 0.51
Thenar depth vs fat-free mass in BIA	64	0.34	0.006	0.1–0.54
Thenar depth vs total fat mass in BIA	64	–0.34	0.006	–0.54 to –0.1
Thenar depth vs FFMI	29	0.63	<0.001	0.34–0.81
Transversal ultrasound parameters				
Thenar width vs nondominant arm muscular area	76	0.36	0.001	0.15–0.54
Thenar width vs nondominant hand dynamometry	83	0.46	<0.001	0.27–0.62
Thenar width vs fat-free mass in DXA	29	0.62	<0.001	0.33–0.8
Thenar width vs total fat mass in DXA	29	–0.28	0.147	–0.58 to 0.1
Thenar width vs fat-free mass in BIA	64	0.23	0.068	–0.02 to 0.45
Thenar width vs total fat mass in BIA	64	–0.23	0.07	–0.45 to 0.02
Thenar depth vs nondominant arm muscular area	76	0.21	0.075	–0.02 to –0.05
Thenar depth vs nondominant hand dynamometry	83	0.39	<0.001	0.19–0.56
Thenar depth vs fat-free mass in DXA	29	0.81	<0.001	0.63–0.91
Thenar depth vs total fat mass in DXA	29	0.06	0.77	–0.32 to 0.41
Thenar depth vs fat-free mass in BIA	64	0.28	0.027	0.03–0.49
Thenar depth vs total fat mass	64	–0.27	0.03	–0.48 to –0.03
Thenar depth vs FFMI	29	0.67	<0.001	0.41–0.83
Thenar width vs FFMI	29	0.5	0.006	0.16–0.73

BIA, bioimpedance analysis; DXA, dual X-ray absorptiometry; FFMI, fat-free mass index.

obtain measurements from the whole superficial muscular compartment of the thumb musculature, including both of the mentioned muscles, as segregation from deeper compartments was much easier.

Ultrasound has been considered a promising test for estimating fat and muscular mass in different body compartments when total body composition is not feasible (14). The results from this study provide evidence for using hand ultrasound as a method for assessing muscular mass in the thenar eminence as an indicator of total lean mass. We considered that disabled patients still capable of eating, combing, etc would retain an extra stimulus in their dominant hand and hence our preference for the nondominant hand. As expected, nondominant hand muscular parameters were lower than in the dominant hand, thus reflecting more reliably general muscular mass. We chose hand musculature because we preferred to investigate a whole muscle instead of a just a section in an accessible area scarcely affected by subcutaneous edema or amputations. Factors possibly modifying hand strength, such as physical exercise or hand labor were taken into account for interpretation.

Thenar eminence assessment by ultrasonography related to total body composition had never been described in scientific literature and this investigation describes a new, simple and quick method that could be used to evaluate sarcopenia in malnourished patients. Sonographic technique for the measurement of the thenar eminence muscles had already been thoroughly described by Grechenig et al (15) in 2000. All thenar muscles were explored in longitudinal, transversal and oblique sections. We decided to discard the oblique focus because simplicity would make this method more practical and favor a wider use.

Attempts of estimating body muscular mass from hand muscle measurements have been evaluated previously, specially by using a caliper on the adductor pollicis muscle thickness (APMT) due to its accessibility. However, heterogeneity in defining malnutrition and lack of measurement standardization require further investigation before considering it a reliable nutritional screening tool (16). Schwanke et al assessed APMT with caliper in 331 patients older than 60 years in one Brazilian hospital and looked for an association with mini nutritional assessment test, arm circumference, calf circumference and hand grip strength (17). Both in the univariate and the multivariate analysis, APMT was independently associated to all nutritional parameters. Another study investigating APMT and prognosis in critically ill patients (18) found that mortality and length of stay increased with abnormal APMT values. Edema was reported to augment APMT values.

Ultrasound of hand muscles was performed for quantifying muscle mass in 36 women with anorexia nervosa who gained weight after in-hospital nutritional therapy (19). Changes in appendicular composition were detected by ultrasonography of the APMT and interossei muscles from dorsal and palmar approximation. The author encountered difficulties in isolating each muscle and reported results as the additive thickness

of the adductor pollicis and the interossei, inferring this also happens when using a caliper. She concluded that weight recovery in anorexic patients was due to fat mass, which accounted for most of the changes in caliper measurements.

Muscular strength and functionality evaluated by hand grip dynamometry is also a source of prognostic information given its correlation with functional status, body muscular mass and mortality (20). Hence our interest in searching for the correlation between it and ultrasonography, which was also proven.

An interesting future project would be to investigate the correlation between hand ultrasonography and muscular mass assessed by CT in L3 lumbar level, given the reported accuracy for discriminating fat-free body mass with this test. A study conducted in 51 patients with lung and colorectal cancer showed that muscle mass in L3 correlated excellently with whole-body fat-free mass and appendicular skeletal muscle (21). This is specially useful in oncologic patients, as CT scans are routinely performed as part of diagnosis and follow-up and no extra tests need be ordered.

Utility of hand ultrasound in sarcopenia could also be worth investigating, given the importance of decreased body muscular mass in varied clinical settings such as geriatric population (22), critical care (23) and several oncologic diseases (24–27). Cancer patients may even present an extreme loss of muscular mass defined as cachexia due to altered protein metabolism and impaired energy expenditure caused by inflammation, decreased anabolic hormones and miostatin and effects of treatment on muscular homeostasis. (28,29).

Our work has some weaknesses. All ultrasonographic explorations were carried out by the same clinician to avoid operator bias, but inter-operator and intra-observer variability remains to be determined in future research. Confirmation of these results on sarcopenic patients is needed, but we chose to conduct this proof of concept research in a healthy sample first. It would also be desirable to obtain a cut-off value for screening, because so far this technique is more useful for follow-up by comparison with previous measurements of the same subject. For that purpose, an absolute cypher such as density from which to calculate standard deviation or reference scores (like T scores in bone densitometries) would be ideal.

In conclusion, our study offers a new method of assessing body muscular mass by directly exploring hand muscular mass with ultrasonography, a noninvasive, simple and fast method and an equipment which is already available in most of medical offices. Besides, our findings could be used as the basis for future research in persons severely affected by sarcopenia such as geriatric, intensive care, hospitalized and oncological patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Dr. Juan C. Quevedo (Unit of Rheumatology) and Dr. Juan Gomez (Unit of

Rehabilitation) for their help in developing the ultrasonographic technique.

FUNDING SOURCES

The study was publicly funded, provided that hospital and university facilities and equipment were used to carry it out.

REFERENCES

1. Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP, et al. Body composition in clinical practice. *Eur J Radiol* 2016; 85(8):1461–1468.
2. Ticinesi A, Meschi T, Narici MV, et al. Muscle ultrasound and sarcopenia in older individuals: a clinical perspective. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18(4):290–300.
3. Yousem DM. The economics of functional magnetic resonance imaging: clinical and research. *Neuroimaging Clin N Am* 2014; 24(4):717–724.
4. Bradley D, Bradley KE. The value of diagnostic medical imaging. *N C Med J* 2014; 75(2):121–125.
5. Khalil SF, Mokhtar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel, Switzerland)* 2014; 14(6):10895–10928.
6. Johnson Stoklossa CA, Forhan M, Padwal RS, et al. Practical considerations for body composition assessment of adults with class II/III obesity using bioelectrical impedance analysis or dual-energy X-ray absorptiometry. *Curr Obes Rep* 2016; 5(4):389–396.
7. Prado CM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38(8):940–953.
8. Turpela M, Hakkinen K, Haff GG, et al. Effects of different strength training frequencies on maximum strength, body composition and functional capacity in healthy older individuals. *Exp Gerontol* 2017; 98:13–21.
9. Melvin MN, Smith-Ryan AE, Wingfield HL, et al. Evaluation of muscle quality reliability and racial differences in body composition of overweight individuals. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40(9):1973–1979.
10. Roelofs EJ, Smith-Ryan AE, Melvin MN, et al. Muscle size, quality, and body composition: characteristics of division I cross-country runners. *J Strength Cond Res* 2015; 29(2):290–296.
11. Sergi G, Trevisan C, Veronese N, et al. Imaging of sarcopenia. *Eur J Radiol* 2016; 85(8):1519–1524.
12. Bazzocchi A, Filonzi G, Ponti F, et al. Ultrasound: Which role in body composition? *Eur J Radiol* 2016; 85(8):1469–1480.
13. Guglielmi G, Ponti F, Agostini M, et al. The role of DXA in sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28(6):1047–1060.
14. Smith S, Madden AM. Body composition and functional assessment of nutritional status in adults: a narrative review of imaging, impedance, strength and functional techniques. *J Hum Nutr Diet* 2016; 29(6):714–732.
15. Grechenig W, Peicha G, Weiglein A, et al. Sonographic evaluation of the thenar compartment musculature. *J Ultrasound Med* 2000; 19(11):733–741.
16. Lew CCH, Ong F, Miller M. Validity of the adductor pollicis muscle as a component of nutritional screening in the hospital setting: a systematic review. *Clin Nutr ESPEN* 2016; 16:1–7.
17. Schwanke CHA, Dorneles TC, El Kik RM. Association between adductor pollicis muscle thickness and nutritional parameters in hospitalized elderly patients. *Nutr Hosp* 2018; 35(5):1059–1065.
18. Caporossi FS, Caporossi C, Borges Dock-Nascimento D, et al. Measurement of the thickness of the adductor pollicis muscle as a predictor of outcome in critically ill patients. *Nutr Hosp* 2012; 27(2):490–495.
19. Soto-Celix M, Martinez-Blanco S, Del-Riego-Valledor A, et al. Is adductor pollicis skinfold an accurate tool when checking local muscle improvement in malnourished patients with anorexia nervosa? *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 2018; 63-64:87–91.
20. Bohannon RW. Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18(5):465–470.
21. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33(5):997–1006.
22. Pourhassan M, Norman K, Muller MJ, et al. Impact of sarcopenia on one-year mortality among older hospitalized patients with impaired mobility. *J Frailty Aging* 2018; 7(1):40–46.
23. de Hoogt PA, Reisinger KW, Tegels JJW, et al. Functional compromise cohort study (FCCS): sarcopenia is a strong predictor of mortality in the intensive care unit. *World J Surg* 2018; 42(6):1733–1741.
24. Choi MH, Kim KA, Hwang SS, et al. CT-quantified muscle and fat change in patients after surgery or endoscopic resection for early gastric cancer and its impact on long-term outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(52):e13878.
25. Jarvinen T, Ilonen I, Kauppi J, et al. Loss of skeletal muscle mass during neoadjuvant treatments correlates with worse prognosis in esophageal cancer: a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol* 2018; 16(1):27.
26. Miller BS, Ignatoski KM, Daignault S, et al. Worsening central sarcopenia and increasing intra-abdominal fat correlate with decreased survival in patients with adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 2012; 36(7):1509–1516.
27. Fukushima H, Koga F. Impact of sarcopenia in the management of urological cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17(5):455–466.
28. Mijan de la Torre A. El musculo, elemento clave para la supervivencia en el enfermo neoplasico. *Nutr Hosp* 2016; 33(Suppl 1):175.
29. Penna F, Ballaro R, Beltra M, et al. Modulating metabolism to improve cancer-induced muscle wasting. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018:7153610.

Evaluación del gasto energético en sujetos con hipertensión y obesidad y desarrollo de método ecográfico para medición de composición corporal

Noviembre 2022

Servicio de Endocrinología y Nutrición
HUGC Dr. Negrín de Las Palmas de G.C.
Doctorado en Investigación en Biomedicina
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria