

Hipertrofia ventricular esquerda e doença coronariana: coincidência ou causalidade?

ANDREI C. SPÓSITO, JOSÉ A. F. RAMIRES

Diversos estudos têm demonstrado que a hipertrofia ventricular esquerda apresenta maior valor preditivo para mortalidade que a hipertensão arterial sistêmica isoladamente. Esse aumento da mortalidade está relacionado aos eventos cardiovasculares, mais especificamente aos coronarianos. A presença de hipertrofia ventricular esquerda reduz a reserva coronariana, às custas do aumento do fluxo sanguíneo basal, para atender à demanda miocárdica. Além disso, também bloqueia a vasodilatação da microcirculação coronariana, provocando intensa dependência da pressão arterial diastólica para adequar o fluxo coronariano às necessidades do miocárdio hipertrofiado. A aterosclerose coronariana e extracoronariana é mais prevalente em indivíduos hipertensos com hipertrofia ventricular do que em

hipertensos sem hipertrofia. Um dos mecanismos possivelmente implicados nessa interação é o sistema renina-angiotensina, com sua participação sobre o desenvolvimento da hipertrofia, e a aterogênese. Dessa forma, a interação entre a doença coronariana e a hipertrofia ventricular esquerda estabelece-se por meio de diversos mecanismos relacionados (1) ao aumento da demanda miocárdica, (2) à redução da reserva coronariana e (3) ao provável estímulo à aterogênese.

Palavras-chave: hipertrofia ventricular esquerda, aterosclerose, doença da artéria coronária.

HiperAtivo 1998;3:195-201

Instituto do Coração — HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — CEP 05403-000 — São Paulo — SP

INTRODUÇÃO

A participação da hipertensão arterial sistêmica como fator de risco para aterosclerose coronariana e extracoronariana já está bem estabelecida. Contudo, em alguns estudos, a constatação de hipertrofia do ventrículo esquerdo tem sido considerada um preditor mais forte para eventos cardiovasculares que a avaliação isolada da pressão arterial⁽¹⁻⁵⁾. Koren e colaboradores chegaram a afastar a hipertensão arterial sistêmica como preditora de eventos morbidos e morte quando a hipertrofia do ventrículo esquerdo foi excluída em análise multivariada⁽⁵⁾.

A interação entre a hipertrofia do ventrículo esquerdo e o surgimento e progressão da aterosclerose envolve múltiplas interações, ainda não completamente elucidadas. Possíveis explicações para essa correlação são (1) o aumento da demanda miocárdica com a hipertrofia do ventrículo esquerdo sensibilizando o miocárdio para isquemia; (2) a hipertrofia ventricular secundária a insultos isquêmicos; (3) a redução da reserva coronariana desencadeando doença microvascular; (4) a hipertrofia arterial, concomitante à ventricular, como estí-

mulo para a aterogênese; ou (5) a hipertrofia ventricular e a hipertensão arterial sistêmica como produtos de um mecanismo também implicado na aterogênese, como, por exemplo, o sistema renina-angiotensina. Embora essas possibilidades não sejam excludentes, nesta revisão discutiremos os achados que as sugerem ou as definem como intermediadoras entre a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a aterosclerose.

RELAÇÃO ENTRE HIPERTROFIA VENTRICULAR E MORBIDADE E MORTALIDADE

Há mais de 30 anos reconhece-se a relação entre a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo e o surgimento de eventos morbidos e morte cardíaca⁽⁶⁻⁸⁾. Naquele período, a hipertrofia do ventrículo esquerdo era diagnosticada por meio do eletrocardiograma e da radiografia do tórax. Surgiu então a ecocardiografia, que trouxe consigo o aumento da detecção da hipertrofia do ventrículo esquerdo em adultos hipertensos de um valor inicial de 3% a 5% para 20% a 40%⁽⁹⁻¹¹⁾. Entretanto, questionava-se se a hipertrofia do ventrículo esquerdo detectada por meio do ecocardiograma poderia determinar

prognóstico, como o fizeram os métodos anteriores, ou se significava apenas uma adaptação miocárdica à hipertensão arterial sistêmica. Casale e colaboradores⁽¹⁾, acompanhando 140 homens com hipertensão arterial sistêmica por uma média de 5 anos, encontraram 4 vezes mais eventos mórbidos nos que apresentavam massa ventricular esquerda maior que 125 g/m². De forma semelhante, no “Framingham Heart Study” foi encontrado um aumento de 2 a 4 vezes no risco de eventos mórbidos e morte em adultos hipertensos com massa ventricular esquerda maior que 140 g/m²^(3,4,12,13). Analisando a massa ventricular esquerda como variável contínua, sem levar em consideração o ponto de corte para determinação de hipertrofia do ventrículo esquerdo, esses autores encontraram ainda relação direta entre hipertrofia do ventrículo esquerdo e eventos mórbidos, independentemente da pressão arterial ou da idade⁽¹³⁾. Cooper e colaboradores⁽¹⁴⁾, estudando uma população predominantemente negra e com alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia do ventrículo esquerdo, encontraram que para cada aumento de 100 g na massa ventricular correspondia um aumento do risco relativo de óbito de 2,1⁽¹⁴⁾. Além disso, também relataram que para cada aumento de 0,1 cm na espessura da parede posterior correspondia um aumento de 7 vezes do mesmo risco⁽¹⁴⁾. Subentende-se, com esses estudos, que há estreita correlação entre o aumento da massa ventricular e o aumento da mortalidade, em grande parte atribuível à mortalidade cardiovascular.

Entretanto, a acentuada mortalidade nos pacientes com hipertrofia do ventrículo esquerdo não depende exclusivamente da doença aterosclerótica obstrutiva coronariana. No mesmo estudo de Cooper e colaboradores⁽¹⁴⁾, foi observado que a hipertrofia do ventrículo esquerdo foi o mais forte preditor de mortalidade por todas as causas, independentemente do número de obstruções coronarianas ou da fração de ejeção⁽¹⁴⁾. Ghali e colaboradores⁽¹⁵⁾ observaram risco de morte ainda superior nos indivíduos com aumentada massa ventricular esquerda sem doença coronariana comparado aos com hipertrofia do ventrículo esquerdo e doença coronariana (3,1 “versus” 1,8)⁽¹⁵⁾. A participação extracardiaca na mortalidade global é principalmente atribuída a outros territórios vasculares, como o cerebral, o renal e outros^(16,17). Isso sugere que, concomitantemente à hipertrofia do ventrículo esquerdo, também ocorre disfunção em outros órgãos-alvo, aumentando, de forma geral, a mortalidade.

A regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo por meio de medicamentos reduz acentuadamente o risco relativo de óbito, como demonstrado em alguns estudos⁽¹⁸⁻²¹⁾. Por outro lado, quando há persistência da hipertrofia do ventrículo esquerdo, apesar do tratamento e do controle da hipertensão arterial sistêmica, também persiste o aumentado risco cardiovascular^(18,20,21). Assim sendo, a hipertrofia do ventrículo esquerdo parece depender não só do efeito hemodinâmico da hipertensão arterial sistêmica, mas estar também intimamen-

te relacionado a sua patogênese e ao mecanismo que a associa ao aumento da morbidade e da mortalidade cardiovasculares.

ATEROSCLEROSE E HIPERTROFIA VENTRICULAR

A doença coronariana aterosclerótica responde por grande parte dos eventos mórbidos cardiovasculares relacionados à hipertrofia do ventrículo esquerdo. A incidência de infarto agudo do miocárdio ou revascularizações, por meio de cirurgia ou angioplastia, também foi relatada como mais freqüente em indivíduos com hipertrofia do ventrículo esquerdo⁽⁵⁾. Angelov e Zlateva⁽²²⁾, estudando 827 necropsias de homens e mulheres que faleceram por infarto agudo do miocárdio com média de idade de 39 anos, encontraram hipertrofia do ventrículo esquerdo em quase todos os óbitos⁽²²⁾. Para todas as amostras estudadas, eles relataram peso cardíaco médio de 434 g, para um normal de 325 ± 75 g em homens e de 275 ± 75 g em mulheres⁽²³⁾. Entretanto, a hipertrofia do ventrículo esquerdo sensibiliza o miocárdio aos insultos isquêmicos, o que pode ter influenciado a amostra estudada, por serem todos pacientes que faleceram por infarto agudo do miocárdio. Além disso, as células miocárdicas em isquemia podem tornar-se hipertrofiadas, como demonstrado experimentalmente em cães por Fujita e colaboradores⁽²⁴⁾. Dessa forma, fica difícil discernir, a partir desses estudos, se a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo marca a coexistência de aterosclerose coronariana por estimulá-la, se por resultar dela ou por serem lesões em órgãos-alvo de uma mesma doença.

A aterosclerose carotídea, além de estar relacionada com a isquemia coronariana, também é mais freqüente em indivíduos com hipertrofia do ventrículo esquerdo⁽²⁵⁻²⁷⁾. Roman e colaboradores⁽²⁶⁾ observaram que a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo torna a aterosclerose carotídea duas vezes mais freqüente que em indivíduos hipertensos sem hipertrofia do ventrículo esquerdo⁽²⁶⁾. Eles também observaram que a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a idade são os mais fortes preditores para a presença de placas ateroscleróticas nas carótidas⁽²⁶⁾. Invertendo a análise, Aronow e colaboradores⁽²⁷⁾ demonstraram que a hipertrofia do ventrículo esquerdo é mais prevalente em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e aterosclerose carotídea do que naqueles com hipertensão arterial sistêmica sem tal aterosclerose⁽²⁷⁾. Em outras palavras, também para as carótidas, a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo e o surgimento de placas ateroscleróticas correlacionam-se intensamente.

A HIPERTROFIA VENTRICULAR E A RESERVA CORONARIANA

Episódios silenciosos e espontâneos de depressão do segmento ST têm sido relatados em pacientes com hipertrofia do

ventrículo esquerdo^(28, 29). O aumento da massa ventricular desses pacientes eleva a necessidade global de oxigênio e metabólitos e, conseqüentemente, o fluxo coronariano de repouso. O fluxo sanguíneo coronariano é regulado pelas necessidades metabólicas do miocárdio, podendo aumentar em 5 a 6 vezes, ao que se denomina reserva coronariana. Esse aumento do fluxo basal na hipertrofia do ventrículo esquerdo ocorre sem que haja respectivo aumento do fluxo máximo alcançável, ou seja, ocorre às custas da diminuição da reserva coronariana para 2,2 a 3,6 vezes⁽³⁰⁻³⁵⁾. Assim sendo, um aumento qualquer na demanda miocárdica poderá desencadear isquemia e depressão do segmento ST mesmo na ausência de doença coronariana obstrutiva. Esses achados têm sido confirmados em estudos clínicos que evidenciaram, por meio de eletrocardiografia ou cintilografia, episódios de isquemia miocárdica em hipertensos com coronariografias normais^(32, 34, 36, 37).

Além do aumento do consumo miocárdico basal e do respectivo fluxo coronariano epicárdico, ocorre bloqueio da vasodilatação na microcirculação coronariana em pacientes hipertensos com coronariografia sem lesões obstrutivas⁽³⁸⁾. Como conseqüência, esses pacientes freqüentemente se manifestam clinicamente com angina do peito de difícil diagnóstico diferencial com a doença coronariana obstrutiva. O mecanismo envolvido pode estar relacionado ao bloqueio da vasodilatação endotélio-dependente e ao espessamento dos vasos de resistência coronarianos^(35,39). Entretanto, para esses casos, ao contrário dos secundários à doença coronariana obstrutiva, o tratamento com betabloqueadores ou ácido acetilsalicílico poderia intensificar a angina por acentuar o bloqueio da vasodilatação na microcirculação coronariana.

O elevado consumo miocárdico de oxigênio nesses pacientes, desde o repouso, passa a depender de um fluxo sanguíneo maior que o habitual, o que requer pressão de perfusão coronariana sempre otimizada a essa condição. Além disso, a freqüente concomitância de hipertrofia do ventrículo esquerdo e aterosclerose intensifica os achados eletrocardiográficos e cintilográficos de isquemia miocárdica⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Em estudo experimental em cães, a ligadura coronariana provocou regiões infartadas mais extensas e mortalidade 3 a 4 vezes maior em animais hipertensos quando comparados aos controles^(43, 44). Contudo, o aumento da pressão de perfusão coronariana desfaz a diferença na extensão do infarto agudo do miocárdio⁽⁴⁵⁾. Por outro lado, a redução dessa mesma pressão de perfusão, seja por aumento da pressão do átrio direito ou por redução da pressão arterial diastólica, pode também provocar isquemia miocárdica. Estudos experimentais e clínicos demonstraram que o miocárdio hipertrofiado manifesta isquemia quando se reduz a pressão diastólica abaixo de 70 mmHg a 80 mmHg⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. À medida que ocorre a queda da pressão arterial diastólica, a extração de oxigênio miocárdico aumenta proporcionalmente e ocorre depressão do segmento ST^(48, 49). Ou seja,

para esses indivíduos, a redução ou o aumento acentuados da pressão arterial diastólica podem induzir isquemia miocárdica devido à reduzida reserva coronariana.

INTERAÇÕES NA PATOGÊNESE DA HIPERTROFIA VENTRICULAR E DA ATEROSCLEROSE

Tanto o surgimento da aterosclerose como da hipertrofia do ventrículo esquerdo dependem de múltiplos fatores genéticos e ambientais. A coexistência observada implica provável coincidência de fatores desencadeantes para ambas. Contudo, até o momento, poucos são os estudos voltados para os mecanismos implicados nessa associação.

A fisiopatologia da ruptura da placa aterosclerótica como precipitante do evento vascular agudo já está em avançado estágio de compreensão. Nesse mecanismo, a participação dos macrófagos e suas metaloproteínas na instabilização da placa e na ruptura da capa fibrosa ocupa uma posição crucial na determinação da forma de evolução que terá a lesão aterosclerótica. Por outro lado, outros constituintes, como as células musculares lisas e a matriz extracelular, conferem estabilidade à placa, permitindo evolução predominantemente fibroesclerótica.

O sistema renina-angiotensina (SRA) tem sido implicado como grande participante na aterogênese, determinando, junto com outros fatores, a evolução para ruptura e/ou progressão da lesão aterosclerótica. A angiotensina II é um mediador pleitrófico local capaz de modular o crescimento celular, a apoptose, a migração de células musculares lisas e a matriz extracelular⁽⁵⁰⁾. Essa sua ação ocorre provavelmente através do SRA tissular local e é capaz de instabilizar circunscritos segmentos ou lesões coronarianas. Ohishi e colaboradores⁽⁵¹⁾, em estudos de necropsia de pacientes infartados, encontraram forte correlação entre a atividade da enzima conversora da angiotensina (ECA) e as características de instabilização da placa⁽⁵¹⁾. Nas lesões com ruptura, percebeu-se intensa atividade da ECA nos macrófagos em torno da capa fibrosa. Por outro lado, nas lesões mais estáveis, as fibroescleróticas, pouca ou nenhuma atividade da ECA foi observada⁽⁵¹⁾.

O polimorfismo genético da ECA tem sido relatado como fator de risco independente para o infarto agudo do miocárdio⁽⁵²⁾. O genótipo DD da ECA é encontrado com mais freqüência em indivíduos com insuficiência coronariana aguda que em controles⁽⁵³⁾. Por outro lado, a participação do genótipo da ECA na fisiopatologia da hipertrofia do ventrículo esquerdo ainda sofre controvérsias relacionadas aos modelos experimentais. Alguns autores atribuem ao genótipo DD o aumento da massa ventricular esquerda, independentemente da pressão arterial sistêmica^(54, 55). Para outros, uma relação entre o genótipo e a hipertrofia do ventrículo esquerdo não foi encontrada ou é controversa^(56, 57). Além da participação da enzima, a variação genética do receptor da angiotensina II foi

também implicada como determinante da hipertrofia do ventrículo esquerdo⁽⁵⁸⁾.

Apesar de não haver conclusão sobre o mecanismo envolvido na interação entre o SRA e a hipertrofia do ventrículo esquerdo, a expressiva redução da hipertrofia do ventrículo esquerdo com a utilização de inibidores da ECA norteia para essa provável interação⁽⁵⁹⁾. No tratamento da hipertensão arterial sistêmica, essas drogas demonstram, ainda, efeitos diferenciados sobre a regressão da aterosclerose⁽⁶⁰⁾. No estudo SAVE, em que se utilizou captopril 150 mg/dia em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio com disfunção ventricular, observou-se 37% de redução de eventos cerebrovasculares, 22% de insuficiência cardíaca congestiva e 25% de reincidência de infarto agudo do miocárdio⁽⁶¹⁾. Embora seja inegável o papel hemodinâmico dessas drogas, sua superioridade sobre outros vasodilatadores em pacientes com disfunção miocárdica abre perspectiva para outras formas de ação⁽⁶²⁾. Dentre essas ações, provavelmente estão seus efeitos sobre a aterosclerose e sobre a hipertrofia ventricular e arterial.

À medida que ocorre a hipertrofia do ventrículo esquerdo também ocorre a hipertrofia vascular. Roman e colaboradores⁽⁶³⁾ encontraram hipertrofia vascular em 9% dos pacientes hipertensos sem hipertrofia do ventrículo esquerdo e em 24% dos hipertensos com hipertrofia do ventrículo esquerdo⁽⁶³⁾. O espessamento das paredes vascular e ventricular em pacien-

tes hipertensos indica a presença de padrões integrados de adaptação cardíaca e vascular à hipertensão, possivelmente relacionados a mecanismos como o SRA. Essas alterações modificam as propriedades fisiológicas e mecânicas da parede arterial, clinicamente evidentes pela aumentada pressão de pulso, podendo facilitar o surgimento e a progressão da aterosclerose⁽⁶⁴⁾. A disfunção endotelial subsequente é necessária para a captação das lipoproteínas ricas em colesterol e a formação da estria gordurosa e da placa aterosclerótica. Essa redução da distensibilidade arterial, além de possivelmente implicada na formação da placa, também pode reduzir a perfusão coronariana quando se aumenta a contratilidade cardíaca⁽⁶⁵⁾.

CONCLUSÃO

Embora se tenha muito mais a descobrir sobre a interação entre doença coronariana e hipertrofia ventricular, os estudos epidemiológicos e clínicos discutidos já sugerem sua existência. Essa interação se estabelece por meio de diversos mecanismos relacionados (1) ao aumento da demanda miocárdica, (2) à redução da reserva coronariana e (3) ao provável estímulo à aterogênese. Futuros estudos são ainda necessários para esclarecer mais profundamente os mecanismos implicados nessa interação.

Left ventricular hypertrophy and coronary artery disease: cause or coincidence?

ANDREI C. SPÓSITO, JOSÉ A. F. RAMIRES

Some studies have demonstrated that increased left ventricular mass is a stronger predictor of cardiovascular events than isolated high blood pressure. Coronary events appear as an important portion of these events. Coronary reserve is reduced in patients with left ventricular hypertrophy mainly by the increase of the resting myocardial blood flow. Beside, elevated myocardial demand and the impairment of coronary microcirculation dilatation observed in these patients become diastolic blood pressure increasing necessary to maintain the high coronary blood flow. It has been observed an increasing evidence of an association between atherosclerosis and myocardial hypertrophy. Probably, renin-angiotensin system could play an important role on this association, acting upon the increase of left ventricular mass and atherogenesis. Therefore, left ventricular hypertrophy and coronary artery disease interaction are established through some mechanisms related to (1) increase of myocardial demand, (2) decrease of coronary reserve, and (3) proatherogenesis stimulation.

Key words: left ventricular mass, atherosclerosis, coronary artery disease.

HiperAtivo 1998;3:195-201

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurements of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986;105:173-8.
2. Nestrova AL, Novikov ID, Yurenev AP. Prognostic significance of blood pressure in left ventricular hypertrophy in systematic and non-systematic treatment of essential hypertension. *Kardiologija* 1986;8:89-91.
3. Levy D, Garrison RG, Savage DD, et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly

- cohort: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1989;110:101-7.
4. Levy D, Garrison RG, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
 5. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-52.
 6. Breslin DJ, Gifford Jr RW, Fairbairn JF II. Essential hypertension: a twenty year follow-up study. *Circulation* 1966;33:87-97.
 7. Sokolow M, Perloff D. The prognosis of hypertension treated conservatively. *Circulation* 1961;23:697-713.
 8. Kannel WB, Gordon T, Offit D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969;71:89-105.
 9. Devereux RB, Casale PN, Wallerson DC, et al. Cost effectiveness of echocardiography and electrocardiography for detection of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Hypertension* 1987;9(suppl II):II69-II76.
 10. Savage DD, Drayer JIM, Henry WL, et al. Echocardiography assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation* 1979;59:623-32.
 11. Devereux RB, Casale PN, Hammond IW, et al. Echocardiographic detection of pressure-overload left ventricular hypertrophy: criteria and patient population. *J Clin Hypertens* 1987;3:66-78.
 12. Savage DD, Levy D, Dannenberg AL, et al. Association of echocardiographic left ventricular mass with body size, blood pressure and physical activity (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1990;65:371-6.
 13. Levy D, Garrison RJ, Kannel WB, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;323:1706-7.
 14. Cooper RS, Simmons BE, Castaner A, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independent of ventricular function and number of coronary arteries severely narrowed. *Am J Cardiol* 1990;65:441-5.
 15. Ghali JK, Cooper RS, Liao Y. Prognostic role of left ventricular hypertrophy independent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:258A.
 16. Bahemuka M, Al-Nozha M, Shamena AR, et al. Cerebral infarction and left ventricular mass: a clinical and echocardiographic study. *Q J Med* 1988;67:467-72.
 17. Blake J, Devereux RB, Herrold EM, et al. Relation of concentric left ventricular hypertrophy and extracardiac target organ damage to supranormal left ventricular performance in established essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988;62:246-52.
 18. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995;13:1091-5.
 19. Yurenev AP, Dyakonova HG, Novikov ID, et al. Management of essential hypertension in patients with different degrees of left ventricular hypertrophy. Multicenter trial. *Am J Hypertens* 1992;5:182S-189S.
 20. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:48-54.
 21. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Persistence of left ventricular hypertrophy is a stronger indicator of cardiovascular events than baseline left ventricular mass or systolic performance: 10 years of follow-up. *J Hypertens* 1996;14(Suppl):S43-S49.
 22. Angelov A, Zlateva M. Frequency, etiological factors and the morphological characteristics of myocardial infarct in youth. *Vutr Boles* 1979;18:55-62.
 23. Waller BF, Sclant RC. Anatomy of the heart. In: Schlant RC, Alexander RW, eds. *Hurst's The Heart*. 8th ed. New York: McGraw Hill, 1994;pp.59-111.
 24. Fujita M, Mikuniya A, McKown DP, et al. Regional myocardial volume alterations induced by brief repeated coronary occlusion in conscious dogs. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1048-53.
 25. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, et al. Association of carotid atherosclerosis with electrocardiographic myocardial ischemia and left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28:3-7.
 26. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, et al. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:83-90.
 27. Aronow WS, Kronzon I, Schoenfeld MR. Left ventricular hypertrophy is more prevalent in patients with systemic hypertension with extracranial carotid arterial disease than in patients with systemic hypertension without extracranial carotid arterial disease. *Am J Cardiol* 1995;76:192-3.
 28. Nguyen LD, Julien J, Abir SK, et al. Use of real-time electrocardiography to detect silent ischemia in subjects with a high cardiovascular risk. *Arch Mal Coeur* 1989;82:1093-7.
 29. Zehender M, Mainertz T, Hohnloser S, et al. Prevalence of circadian variation of cardiac disorders and ECG changes suggestive of myocardial ischemia in systemic arterial hypertension. *Circulation* 1992;85:1808-15.
 30. Mueller TM, Marcus ML, Kerber RE, et al. Effect of renal hypertension and left ventricular hypertrophy in dogs. *Circ*

- Res 1978;42:543-9.
31. Houghton JL, Davison CA, Kuhner PA, et al. Heterogeneous vasomotor responses of coronary conduit and resistance vessels in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:374-82.
 32. Houghton JL, Carr AA, Prisant LM, et al. Morphologic, hemodynamic and coronary perfusion characteristics in severe left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension and evidence for nonatherosclerotic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1992;69:219-24.
 33. Dellsperger KC, Marcus ML. The effects of pressure-induced cardiac hypertrophy on the functional capacity of coronary circulation. *Am J Hypertens* 1988;1:200-7.
 34. Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, et al. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:43-51.
 35. Strauer BE. Development of cardiac failure by coronary small vessel disease in hypertensive heart disease. *J Hypertens* 1991;9:S11-S21.
 36. Yurenev AP, DeQuattro V, Devereux RB. Hypertensive heart disease: relationship of silent ischemia to coronary artery disease and left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1991;120:928-33.
 37. Scheler S, Motz W, Vester J, et al. Transient myocardial ischemia in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1990;65:51G-55G.
 38. Brush Jr JE, Cannon RO III, Schenke WH, et al. Angina due coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988;310:1302-7.
 39. Brush Jr JE, Faxon DP, Salmon S, et al. Abnormal endothelium-dependent coronary vasomotion in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:809-15.
 40. Tubau JF, Szlachic J, Hollenberg M, et al. Usefulness of thallium-201 scintigraphy in predicting the development of angina pectoris in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1989;64:45-9.
 41. Szlachic J, Tubau JF, O'Kelly B, et al. What is the role of silent coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in the genesis of ventricular arrhythmias in men with essential hypertension? *J Am Coll Cardiol* 1992;19:803-8.
 42. Pringle SD, MacFarlane PW, McKillop JH, et al. Pathophysiologic assessment of left ventricular hypertrophy and strain in asymptomatic patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1988;13:1377-81.
 43. Koyanagi S, Eastham CL, Harrison DG, et al. Increased size of myocardial infarction in dogs with chronic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1982;50:55-62.
 44. Koyanagi S, Eastham C, Marcus ML. Effects of chronic hypertension and left ventricular hypertrophy on the incidence of sudden cardiac death after coronary artery occlusion in conscious dogs. *Circulation* 1982;65:1192-8.
 45. Inou T, Lamberth Jr WC, Harrison DG, et al. Relative importance of hypertension in infarct size and incidence of sudden death after coronary occlusion in chronic hypertensive dogs with left ventricular hypertrophy. *Am J Physiol* 1987;253:H1148-H1158.
 46. Harrison DG, Florentine MS, Brooks LA, et al. The effect of hypertension and left ventricular hypertrophy on the lower range of coronary autoregulation. *Circulation* 1988;77:1108-15.
 47. Jeremy RW, Fletcher PJ, Thompson J. Coronary pressure-flow relations in hypertensive left ventricular hypertrophy: comparison of intact autoregulation with physiologic and pharmacologic vasodilation in dog. *Circ Res* 1989;65:224-36.
 48. Polese A, DeCesare N, Montorsi P, et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991;83:845-53.
 49. Pepi M, Alimento M, Maltagliati A, et al. Cardiac hypertrophy in hypertension: repolarization abnormalities elicited by rapid lowering of pressure. *Hypertension* 1988;11:84-91.
 50. Gibbons GH. Vasculoprotective and cardioprotective mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibition: the homeostatic balance between angiotensin II and nitric oxide. *Clin Cardiol* 1997;20(Suppl 2):II1825.
 51. Ohishi M, Ueda M, Rakugi H, et al. Enhanced expression of angiotensin-converting enzyme is associated with progression of coronary atherosclerosis in humans. *J Hypertens* 1997;15:1295-302.
 52. Pepine CJ. Potential role of angiotensin-converting enzyme inhibition in myocardial ischemia and current clinical trials. *Clin Cardiol* 1997;20(Suppl 2):II5864.
 53. Park HY, Kwon HM, Kim D, et al. The angiotensin converting enzyme genetic polymorphism in acute coronary syndrome — ACE polymorphism as a risk factor of acute coronary syndrome. *J Korean Med Sci* 1997;12:391-7.
 54. Gharavi AG, Lipkowitz MS, Diamond JA, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;77:1315-9.
 55. Oshima T, Nakano Y, Matsumoto T, et al. Evaluation of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in patients with essential hypertension and coronary artery disease. *Rinsho Byori* 1997;45:115-21.

-
56. Hamon M, Amant C, Bauters C, et al. Association of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries. *Heart* 1997;77:502-5.
 57. Holmer SR, Schunkert H. Adaptive and genetic alterations of the renin angiotensin system in cardiac hypertrophy and failure. *Basic Res Cardiol* 1996;91(Suppl 2):65-71.
 58. Takami S, Katsuya T, Rakugi H, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:316-21.
 59. Roman MJ, Alderman MH, Pickering TG, et al. Differential effects of angiotensin converting enzyme inhibition and diuretic therapy on reductions in ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and vascular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1998;11:387-96.
 60. Omoigui N, Dzau VJ. Differential effects of antihypertensive agents in experimental and human atherosclerosis. *Am J Hypertens* 1993;6:30S-39S.
 61. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al., on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
 62. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303.
 63. Roman MJ, Pickering TG, Pini R, et al. Prevalence and determinants of cardiac and vascular hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 1995;26:369-73.
 64. Asmar RG, Topouchian JA, Benetos A, et al. Non-invasive evaluation of arterial abnormalities in hypertensive patients. *J Hypertens* 1997;15(Suppl):S99-S107.
 65. Ohtsuka S, Kakihana M, Watanabe H, et al. Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1406-14.