
Influência de fatores ambientais e genéticos na hipertrofia e remodelamento cardíacos na hipertensão arterial

Wilson Nadruz Junior, Kleber Gomes Franchini

Resumo

A hipertrofia e o remodelamento ventricular representam mudanças estruturais adaptativas do ventrículo esquerdo em resposta à hipertensão arterial. Apesar de consideradas compensatórias, essas alterações estão associadas a maior risco de morbimortalidade cardiovascular. Embora a pressão arterial seja a principal determinante da massa e geometria ventricular esquerda, diversos fatores ambientais e genéticos podem exercer influência no fenótipo ventricular. Fatores ambientais como a ingestão de sal, o consumo de álcool, o

diabetes melito, o estresse psicológico e o exercício físico prolongado podem exercer influências significativas sobre a massa e a geometria do ventrículo esquerdo. Por outro lado, evidências epidemiológicas e análises de ligação de polimorfismos gênicos têm apontado para uma importância significativa do componente genético na determinação da massa ventricular esquerda. Portanto, a massa e a arquitetura do ventrículo esquerdo constituem fenótipos complexos que são determinados pela interação da carga hemodinâmica imposta dentre outras pela pressão arterial com fatores genéticos e ambientais.

Palavras-chave: Hipertrofia cardíaca; Hipertensão arterial; Remodelamento.

Recebido: 04/10/01 – Aceito: 01/12/01

Rev Bras Hipertens 8: 414-24, 2001

Introdução

A hipertensão arterial se acompanha, freqüentemente, de alterações na estrutura e na forma do ventrículo esquerdo (VE) que refletem fenômenos como hipertrofia dos cardiomiócitos, proliferação do estroma conjuntivo e rarefação da microcirculação coronária. A eleva-

ção sustentada da pressão arterial (PA) produz um aumento da tensão na parede do VE, o qual pode levar a uma resposta caracterizada por aumento da massa ventricular e espessamento da parede. Essas alterações ocorrem no sentido de normalizar a tensão na parede ventricular e são geralmente consideradas como compensatórias¹.

Em pacientes com hipertensão arterial, três alterações nos padrões geométricos do VE podem ocorrer: a *hipertrofia concêntrica*, a *hipertrofia excêntrica* e o *remodelamento concêntrico*².

O padrão de *hipertrofia concêntrica* é o mais freqüentemente encontrado nos pacientes, sendo caracteri-

Correspondência:

Kleber Gomes Franchini
Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas – Cidade Universitária “Zefferino Vaz”
CEP 13081-970 – Campinas, SP
Tel.: (19) 3788-8951; Fax: (19) 3788-8950
E-mail: franchin@obelix.unicamp.br

zado por um aumento na relação entre a espessura da parede ventricular e o raio do VE, com manutenção ou redução do diâmetro diastólico final. Por outro lado, a *hipertrofia excêntrica* caracteriza-se por aumento do VE sem que ocorra aumento relativo da espessura do ventrículo, resultando em cavidade ventricular esquerda dilatada. Além desses padrões anteriores, alguns pacientes hipertensos, em geral aqueles com baixo débito cardíaco, apresentam espessura relativa da parede do VE aumentada sem aumento de sua massa, produzindo o padrão geométrico conhecido como *remodelamento concêntrico*.

Apesar de considerada uma resposta compensatória ao aumento de tensão na parede ventricular, a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é também fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular, independente do nível pressórico e de outros fatores de risco. Em metanálise de 20 estudos envolvendo mais de 48 mil pacientes, encontrou-se risco médio ponderado de morbidade cardiovascular associado à HVE de 2,3 vezes³. Levy et al. estudaram a morbidade e mortalidade cardiovascular em relação à massa do VE e observaram que essa associação era contínua⁴. Nesse estudo, para cada aumento de 50 g/m no índice de massa de VE corrigido pela altura estava associado a um risco relativo de 1,49 para homens e 1,59 para mulheres. Considerando-se pacientes hipertensos, o prognóstico é significativamente pior quando HVE está presente do que naqueles pacientes sem HVE⁵.

Além da avaliação quantitativa da massa de VE, o padrão geométrico ventricular também pode ter valor prognóstico. Os pacientes com hipertrofia concêntrica apresentam os maiores níveis de eventos morbidos cardiovasculares, enquanto os pacientes com hipertrofia excêntrica ou remodelamento concêntrico apresentam

risco intermediário entre a hipertrofia concêntrica e o padrão geométrico normal de VE⁵. O aumento do risco cardiovascular nos pacientes com HVE está associado à maior predisposição para infartos do miocárdio extensos, ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca e ao aparecimento de arritmias ventriculares, que em conjunto contribuem para o incremento na mortalidade^{1,6,7}.

Frequência da hipertrofia do ventrículo esquerdo

Estudos realizados com material de necropsia demonstraram que o VE pesa < 175 g em adultos normais de tamanho médio e < 215 g naqueles com grande atividade física⁸. Baseado em análises ecocardiográficas do estudo de Framingham, os limites superiores da normalidade da massa de VE são considerados, respectivamente, 259 g e 166 g para homens e mulheres⁹. Entretanto, os valores absolutos de massa ventricular apresentam pouco valor diagnóstico, pois há correlação independente desta variável com medidas antropométricas, como o peso e a massa corporal¹. Por isso, o índice de massa ventricular esquerda (relação entre a massa do VE em gramas pela superfície corpórea em m²) tem sido tradicionalmente utilizado como medida da massa do VE. Há concordância entre os diversos estudos quanto aos limites superiores do índice de massa do VE, variando de 131 a 134 g/m² em homens adultos e 100 a 109 g/m² em mulheres^{10,11}. Ressalte-se que em pacientes obesos esse índice subestima a incidência de hipertrofia^{9,12}. Dessa forma, alguns estudos têm demonstrado que o melhor ajuste da massa ventricular esquerda é com altura² e altura^{2,7}, que refletem melhor a relação com o peso magro^{13,14}.

Utilizando o critério de massa VE/altura, a prevalência de HVE na popu-

lação inteira do estudo de Framingham foi de 16% em mulheres e 19% em homens⁹, sendo a massa do VE normalizada pela massa corporal magra semelhante em ambos os sexos^{10,15}. Contudo, vários estudos encontraram aumento da massa de VE em mulheres com a idade, enquanto em homens a massa do VE parece permanecer constante. No estudo de Framingham, após os 60 anos, a prevalência de HVE em mulheres aumentou 69% por década de vida comparada a apenas 15% em homens¹⁶. Além de diferenças na massa de VE, também parecem ocorrer diferenças entre os gêneros nos padrões geométricos dos ventrículos em resposta à hipertensão arterial. Em pelo menos um estudo, demonstrou-se que as mulheres desenvolvem com mais frequência hipertrofia concêntrica em resposta à hipertensão, enquanto os homens tendem a desenvolver hipertrofia excêntrica¹⁷. Ademais, a hipertrofia cardíaca excessiva em indivíduos hipertensos é observada com maior frequência em mulheres^{18,19}.

Além da influência dos gêneros no desenvolvimento da HVE, vários estudos têm indicado que a prevalência de HVE é também influenciada pela raça do indivíduo. Nesse contexto, vários estudos têm demonstrado uma maior prevalência de HVE em negros quando comparada com brancos^{20,21}.

Em pacientes com HAS essencial leve a moderada, estima-se que a incidência de HVE, avaliada por índices ecocardiográficos, situa-se entre 12% a 30% em adultos hipertensos não selecionados, e entre 20%-60% em pacientes com HAS não-complicada avaliados em centros de referência²². Além disso, alguns estudos detectaram que cerca de 15% dos pacientes com hipertensão não-complicada e com massa do VE normal apresentam remodelamento concêntrico do VE^{2,5}.

A prevalência de HVE pode exceder 90% entre pacientes com hipertensão grave ou maligna crônica, mas foi encontrada em menos de 10% de pacientes com hipertensão maligna de aparecimento recente, bem como com pré-eclâmpsia²³. Esses dados sugerem uma correlação entre HVE e a duração e a intensidade da HAS.

Fatores hemodinâmicos e não-hemodinâmicos

Apesar da noção vigente de que o nível pressórico é a principal determinante do crescimento hipertrófico do miocárdio, os resultados disponíveis mostram correlação apenas discreta entre a massa do VE e a PA aferida casualmente²². Entretanto, o impacto da PA na massa de VE não pode ser subestimado, pois medidas isoladas de PA frequentemente não são representativas da carga pressora imposta pela HAS²⁴. Nesse contexto, diversos estudos têm observado que a HVE se correlaciona melhor com medida da pressão arterial ambulatorial (em 24 horas) e a PA aferida durante o exercício²². Além disso, a massa de VE correlaciona-se melhor com a pressão sistólica, enquanto a espessura relativa da parede tem melhor correlação com a pressão diastólica²⁵. Por outro lado, além da própria carga pressora, outros fatores hemodinâmicos, como o volume de sangue no VE e a viscosidade sanguínea, também podem colaborar para o aumento na carga imposta ao coração, contribuindo para a variabilidade da massa miocárdica^{26,27}.

Além dos fatores hemodinâmicos, considerável atenção tem sido dada à influência dos fatores não-hemodinâmicos no desenvolvimento de HVE na hipertensão. Entre esses fatores, incluem-se: as atividades dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina, assim como de fatores parácrinos e autócrinos cardíacos.

A influência da atividade adrenérgica no desenvolvimento de hipertrofia miocárdica foi inicialmente sugerida a partir de estudos experimentais nos quais a administração de catecolaminas em doses subpressoras induziu o aparecimento de hipertrofia ventricular esquerda^{28,29}. Deve-se salientar, entretanto, que na maioria desses estudos causas hemodinâmicas outras, que não a PA, não foram completamente excluídas como determinantes do crescimento hipertrófico. Por outro lado, investigações conduzidas em cardiomiócitos de ratos neonatos demonstraram que a exposição a catecolaminas induz o desenvolvimento do fenótipo característico de hipertrofia^{30,31}, o que poderia sugerir a influência de catecolaminas no crescimento hipertrófico do miocárdio. No entanto, a relevância de estudos em cardiomiócitos de animais neonatos é questionável, em virtude de suas características fenotípicas, diferentes das células de animais adultos. Por outro lado, experimentos em cardiomiócitos obtidos de animais adultos têm produzido resultados contraditórios^{32,33}. Outras evidências para a participação do simpático no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca são o paralelismo entre a atividade simpática e a hipertrofia miocárdica em algumas condições experimentais e clínicas e o efeito de regressão da hipertrofia provocado por intervenções simpaticolíticas^{34,35,36}. Entretanto, essas intervenções afetam parâmetros hemodinâmicos que poderiam contribuir para a regressão da hipertrofia cardíaca, não permitindo conclusão sobre a participação da atividade simpática no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca. Mencionam-se ainda estudos nos quais se demonstrou que a simpatectomia cirúrgica ou química não previne a HVE em resposta a intervenções experimentais³³. Ademais, em pacientes com feocromo-

citoma, situação clínica que deveria representar um modelo adequado para a avaliação da importância do sistema simpático no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca, o aumento da massa ventricular é apenas proporcional à carga pressora³⁷.

Outro fator suspeito de participar na patogênese da hipertrofia cardíaca é o sistema renina-angiotensina. O interesse pelo envolvimento do sistema renina-angiotensina no desenvolvimento da hipertrofia ventricular iniciou-se após estudos clínicos e experimentais que demonstraram que o tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina reduz o crescimento hipertrófico e o remodelamento das câmaras cardíacas em pacientes hipertensos e com cardiopatia isquêmica³⁸. Nesse contexto, outros estudos observaram diminuições significativas da massa de VE em pacientes sob uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina³⁹. Apesar de esse efeito poder ser dependente da redução da carga hemodinâmica imposta ao coração, a contribuição do sistema renina-angiotensina para a hipertrofia ventricular também é apoiada em outras constatações, como a expressão de todos os elementos do sistema no miocárdio e o efeito hipertrófico da angiotensina II em cardiomiócitos isolados^{40,41}. Entretanto, várias observações clínicas têm questionado o papel desse sistema na patogênese da HVE. Por exemplo, a influência dos inibidores da enzima conversora de angiotensina sobre a massa do VE pode ser dependente da diminuição da PA⁴². Além disso, nos estudos em que pacientes hipertensos com níveis elevados, baixos ou normais de renina foram avaliados, não se encontraram diferenças nas massas do VE⁴³, tampouco a hipertensão arterial sistêmica secundária à obstrução da circulação renal se acompanha de maior incidência de hipertrofia do VE⁴⁴.

Fatores parácrinos/autócrinos, além do sistema simpático e renina-angiotensina, têm sido apontados como importantes no estabelecimento da hipertrofia miocárdica. O envolvimento de fatores como FGF2 (*fibroblast growth factor*), IGF-1 (*insulin growth factor-1*), endotelina e hormônio do crescimento tem sido sugerido em diversos estudos experimentais⁴⁵⁻⁴⁸. De maneira geral, as evidências das participações desses fatores no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca por sobrecarga hemodinâmica são baseadas em demonstrações de que estes são produzidos no miocárdio em situações de sobrecarga e também que induzem a expressão de fenótipos estruturais e moleculares de hipertrofia quando administrados a animais ou cardiomiócitos isolados. Contudo, a influência desses fatores no desenvolvimento do HVE em seres humanos permanece ainda indefinida.

Fatores ambientais

Dieta

Estudos têm demonstrado uma associação consistente entre a ingestão de sal e o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca. Schmieder et al. descreveram uma significativa correlação entre a excreção urinária de sódio em 24 horas e a massa ventricular esquerda, independente da PA⁴⁹. Mesmo quando consideradas medidas ambulatoriais da PA em 24 horas, observou-se uma associação significativa entre o consumo de sal e hipertrofia ventricular esquerda⁵⁰. Por outro lado, notou-se que a correlação entre a ingestão de sal e hipertrofia ventricular esquerda é ainda mais significativa quando considerada a quantidade de sal consumida na alimentação do que a excreção urinária de sódio em 24 horas⁵¹. Além disso,

mudanças dietéticas que resultaram em um decréscimo na ingestão de sal também provocaram uma redução na massa ventricular⁵². Esses dados em conjunto sugerem que o consumo de sal constitui uma importante determinante de massa ventricular esquerda, independente dos níveis de PA. Contudo, o mecanismo responsável pela correlação entre HVE e ingestão de sal permanece indefinido. Um dos mecanismos possíveis é o aumento da volemia e do débito cardíaco. Essa idéia é reforçada por dados de estudos clínicos e experimentais indicando que o consumo elevado de sal está associado com HVE excêntrica^{53,54}. Por outro lado, sugere-se também que o efeito da ingestão do sal na hipertrofia ventricular esquerda é resultante de desregulação no controle da atividade do sistema renina-angiotensina sistêmico e local⁵⁰ ou de aumento da atividade simpática direcionada ao coração⁵⁵.

Além da influência do sal, outros fatores dietéticos poderiam contribuir para o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca em pacientes com hipertensão. Associação entre a ingestão de gorduras e HVE foi encontrada em um estudo longitudinal prospectivo, em que concentrações plasmáticas maiores de gorduras saturadas e monoinsaturadas foram associadas a uma maior prevalência de hipertrofia cardíaca⁵⁶. Essa associação permaneceu significativa, independente de outros fatores de risco, como nível pressórico e índice de massa corporal.

Etilismo e tabagismo

O etanol é classicamente reconhecido como um agente promotor de efeitos tóxicos sobre o miocárdio⁵⁷. Além disso, está frequentemente associado com níveis pressóricos mais elevados⁵⁸. Com base nesses conceitos, diversos estudos avaliaram a influência do álcool no desenvolvimento

de HVE. No estudo de Framingham, a ingestão de álcool estava associada positivamente com a massa ventricular esquerda em homens, mas não em mulheres, quando ajustada por idade, altura, superfície corporal, PA e tabagismo⁵⁹. Em dois outros estudos, o consumo de etanol acima de 29 ml/dia ou 50 g/dia estava associado a uma maior incidência de HVE em pacientes hipertensos com níveis pressóricos similares^{60,61}. Contudo, em estudos recentes não se demonstrou uma associação significativa entre a hipertrofia ventricular esquerda e a quantidade de álcool consumida na população geral⁶².

O tabagismo também parece exercer algum grau de influência na massa ventricular esquerda. As evidências disponíveis indicam que seu efeito é indireto, secundário ao aumento tanto do hematócrito e conseqüentemente da viscosidade sanguínea quanto dos níveis de PA provocados pelo fumo^{63,64}.

Estresse

Observações clínicas indicam uma possível participação do estresse psicológico no desenvolvimento de HVE. Em pacientes avaliados com medida ambulatorial da PA, encontrou-se melhor correlação do índice de massa de VE e espessura relativa de VE com níveis pressóricos obtidos durante o trabalho⁶⁵, indicando um impacto no coração de respostas da PA ao estresse regular e recorrente no trabalho. Outro estudo em trabalhadores revelou que tanto a medida ambulatorial da PA quanto a massa de VE eram maiores naqueles que realizavam trabalhos caracterizados por elevada carga psicológica⁶⁶. Por outro lado, o nível de estresse psicológico pode influenciar as características do remodelamento geométrico do VE em pacientes hipertensos. Em um estudo com 191 adultos hipertensos e não-

hipertensos, os pacientes com hipertrofia concêntrica de VE apresentaram pressões arteriais maiores no trabalho⁶⁷.

A influência do estresse na medida da PA também pode ser exemplificada pela “hipertensão do avental branco”. Estudos recentes indicam a associação entre a hipertensão do avental branco e o aumento do índice de massa do VE^{68,69}.

Embora as evidências epidemiológicas indiquem uma participação do “estresse” no desenvolvimento de HVE, a avaliação do impacto do estresse psicológico sobre o sistema cardiovascular é dificultada pela ausência de métodos simples e fidedignos para quantificação da carga psicológica. Teste como os aritméticos e a medida da PA antes da realização do exercício⁷⁰⁻⁷² têm produzido resultados conflitantes. Em alguns estudos em que os testes aritméticos foram utilizados não se demonstrou uma associação significativa entre o estresse psicológico e a massa ventricular esquerda^{70,71}. Por outro lado, um estudo recente que avaliou a medida da PA antes do exercício em 876 homens demonstrou uma correlação entre essa medida e a massa do VE⁷².

Diabetes melito

Diabetes melito e hipertensão são fatores de risco independentes para doenças cardiovasculares e frequentemente coexistem em um mesmo paciente⁷³. Diversas evidências têm indicado que o diabetes pode levar ao desenvolvimento de uma cardiomiopatia própria, independente da presença de hipertensão ou aterosclerose coronária⁷⁴. A cardiomiopatia do diabetes se caracteriza principalmente por hipertrofia cardíaca e déficit no relaxamento ventricular^{74,75}. Evidências experimentais indicam que essa condição pode ocorrer tanto em estados insulino-pênicos quanto em

condições de resistência à insulina⁷³. Do ponto de vista microscópico, suas características principais incluem: espessamento da membrana basal capilar, proliferação da camada íntima de arteríolas miocárdicas, fibrose miocárdica focal e acúmulo intersticial de colágeno e glicoproteínas⁷⁴. Nesse contexto, as evidências disponíveis indicam que a presença concomitante de diabetes e hipertensão produz um efeito aditivo no desenvolvimento de HVE^{76,77}. Estudos ecocardiográficos também demonstraram maior massa e espessura da parede ventricular esquerda em pacientes hipertensos com diabetes^{78,79}. Em um desses estudos, 72% dos pacientes hipertensos e diabéticos apresentaram HVE, em contraste com apenas 32% dos pacientes hipertensos não-diabéticos, apesar de os dois grupos apresentarem níveis pressóricos similares⁷⁹.

Além de estar correlacionada à maior prevalência de HVE, a presença concomitante de hipertensão e cardiomiopatia do diabetes está associada à disfunção ventricular e a uma alta prevalência de insuficiência cardíaca congestiva, sendo estas associadas com maior massa do VE⁷⁸⁻⁸¹.

Apesar de a cardiomiopatia diabética ter sido descrita há vários anos, os mecanismos moleculares e fisiopatogênicos responsáveis por seu desenvolvimento não foram ainda elucidados. Evidências apontam para uma participação do sistema renina-angiotensina cardíaco e ações autócrinas/parácrinas do IGF-1 como possíveis mecanismos moleculares mediadores do fenótipo de HVE (*insulin-like growth factor-1*)⁷³.

Obesidade

Estudos ecocardiográficos demonstraram prevalência de HVE em pacientes hipertensos 1,5 a 2 vezes maior quando a obesidade é coexis-

tente^{16,82-84}. Sugere-se que a maior massa do VE nos obesos tem causa nas alterações hemodinâmicas associadas à obesidade⁸⁵. O aumento de peso em decorrência de aumento de tecido adiposo provoca aumento do débito cardíaco, do volume sistólico e da pressão de enchimento ventricular, concomitante à expansão do volume intravascular e diminuição da resistência vascular periférica⁸⁶. Esse aumento do volume sanguíneo total e do débito cardíaco tende a causar dilatação ventricular e por fim uma hipertrofia excêntrica compensatória do VE^{83,84}. Por outro lado, HAS ocorre mais frequentemente em obesos que em indivíduos magros em qualquer idade⁸⁷. Dessa forma, pacientes obesos e hipertensos podem apresentar um aumento da carga hemodinâmica tanto por aumento de volume quanto por aumento de pressão, servindo estas de estímulos para o desenvolvimento de HVE, justificando a maior prevalência de HVE. Nesse contexto, vários estudos observaram que o padrão geométrico mais encontrado em pacientes hipertensos e obesos é uma combinação de hipertrofia concêntrica e excêntrica, com predomínio deste último padrão^{16,82,84,88,89}. Por outro lado, a maior massa do VE decorrente da combinação de hipertensão e obesidade está associada a maior risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva e de morte súbita^{85,87}.

Exercício

O exercício físico contínuo e prolongado pode levar a adaptações na arquitetura miocárdica, caracterizando o chamado “coração de atleta”⁹⁰. Apesar de já descrita há mais de 100 anos, essa entidade passou a ser mais bem entendida após o advento da ecocardiografia. Diversos estudos ecocardiográficos têm demonstrado que o treinamento físico continuado leva a aumento na massa

ventricular esquerda⁹¹. Contudo, essas alterações na morfologia cardíaca são relativamente discretas em termos absolutos, e as diferenças na massa de VE entre populações de atletas e não-atletas são estatisticamente significativas, porém pequenas⁹². Ademais, os fenótipos cardíacos associados com o treinamento físico diferem entre os tipos de esforços praticados pelo atleta. Por exemplo, corredores de longa distância desenvolvem predominantemente HVE excêntrica, atletas de força como os halterofilistas desenvolvem basicamente hipertrofia concêntrica e os ciclistas, um tipo misto de hipertrofia⁹³. No entanto, o impacto do exercício físico prolongado sobre a massa ventricular esquerda em pacientes hipertensos permanece não elucidado. Contudo, estudo recente de metanálise indicou que o treinamento físico dinâmico parece reduzir, e não aumentar, a massa ventricular esquerda em pacientes hipertensos⁹³, e esse efeito foi secundário à diminuição dos níveis de PA.

Fatores genéticos

A massa ventricular esquerda é um fenótipo complexo influenciado pelos efeitos interativos de múltiplos fatores ambientais e genéticos. Embora a hipertensão arterial seja reconhecida como a principal determinante da hipertrofia do VE, a PA explica apenas uma pequena parte da variação interindividual da massa ventricular esquerda. O efeito dos fatores genéticos no desenvolvimento de hipertrofia cardíaca foi inicialmente sugerido por observações epidemiológicas em filhos normotensos de pais hipertensos, em gêmeos e indivíduos de raças diferentes^{20,21,94-99}. Evidências experimentais também dão suporte à importância do componente genético no desenvolvimento de hipertrofia ventricular. Em ratos geneticamente

hipertensos, a hereditariedade da massa ventricular esquerda foi estimada em 76%¹⁰⁰.

Hipoteticamente, o componente genético da HVE em pacientes hipertensos poderia ser devido a pelo menos três mecanismos básicos¹⁰¹. Poderiam existir genes que, sem influenciar diretamente a PA, causariam HVE. Nesse caso, a elevação da PA, se presente, poderia simplesmente agravar ou acelerar os efeitos de tais genes no processo da doença primária. Alternativamente, genes com influência na PA poderiam contribuir para o desenvolvimento da HVE através da carga hemodinâmica. Finalmente, poderiam existir genes que contribuiriam para a HVE tanto através da elevação da PA quanto de mecanismos independentes da PA.

A herança na hipertensão arterial é complexa, poligênica e heterogênea¹⁰¹. A contribuição de fatores genéticos para a hipertrofia cardíaca na hipertensão arterial pode também ser complexa, poligênica e heterogênea^{101,102}. Em estudos com ratos espontaneamente hipertensos que empregaram análise de ligação entre o fenótipo massa do VE e diversos marcadores cromossômicos, foram encontrados 2 *loci* no cromossomo 1 com traços quantitativos influenciando o peso cardíaco¹⁰⁰. Curiosamente, um deles influenciou apenas o peso cardíaco, e o outro influenciou tanto o peso cardíaco quanto a PA. Resultados similares também foram obtidos em outro estudo mais recente, utilizando uma outra linhagem de ratos hipertensos¹⁰³. Nesse estudo, foi identificado um *locus* no cromossomo 17 que influenciava apenas a massa ventricular esquerda independente da PA, enquanto outro *locus* no cromossomo 7 influenciou tanto a PA quanto a massa ventricular esquerda. Nesse contexto, a variação genética parece contribuir para diferenças interindividuais na massa

ventricular esquerda em virtude de efeitos da PA assim como de outros mecanismos que não são detectados por aferições da PA. Dessa forma, genes que codificam proteínas envolvidas na estrutura do VE, assim como genes que codificam moléculas de sinalização celular, hormônios, fatores de crescimento e PA, são candidatos prováveis para explicar o desenvolvimento de formas comuns de hipertrofia cardíaca¹⁰⁴.

A caracterização de genes responsáveis pelo fenótipo de hipertrofia cardíaca em humanos tem produzido resultados contraditórios. O grande número de dados na literatura apontando para uma possível participação do sistema renina-angiotensina no desenvolvimento de hipertrofia cardíaca levou à pesquisa de associações entre polimorfismos dos genes componentes desse sistema com a massa ventricular esquerda¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Alguns estudos demonstraram que a presença de polimorfismos de inserção (I) e deleção (D) no gene da enzima conversora de angiotensina correlaciona-se à massa ventricular esquerda¹⁰⁵. Este fenótipo estava mais associado, em especial, aos pacientes com a presença do genótipo DD¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Não obstante, estudos subseqüentes em diversas populações falharam em provar uma associação significativa e reproduzível entre polimorfismos do gene da enzima conversora de angiotensina e HVE¹¹¹⁻¹¹⁴. Por outro lado, algumas evidências recentes têm apontado para uma associação entre HVE em pacientes com hipertensão arterial e polimorfismos da subunidade β_3 da proteína G, envolvida em mecanismos de sinalização associados ao crescimento celular¹¹⁵.

Conclusões

A massa e a geometria do VE são determinadas por diversas variáveis

hemodinâmicas e não-hemodinâmicas que podem interagir de maneira complexa. Fatores ambientais e genéticos podem influenciar o estabelecimento de alterações estruturais no VE através de um aumento da carga hemodinâmica assim como de efeitos diretos sobre o miocárdio. Embora a PA seja reconhecidamente o principal fator

predisponente para as alterações na massa e na arquitetura do VE, diversos fatores ambientais, como a ingestão de sal, o consumo de álcool, o “estresse”, a obesidade e o diabetes também podem influenciar estes fenótipos. Por outro lado, vários estudos têm descrito correlações de polimorfismos gênicos com o fenótipo de hipertrofia e remo-

delamento cardíacos na HAS, indicando a influência potencial do componente genético nesses processos. Nesse contexto, a valorização dos fatores ambientais e dos fatores genéticos constitui uma etapa importante na interpretação dos parâmetros de massa e arquitetura ventricular esquerda em pacientes com HAS.

Abstract

Influence of environmental and genetic factors on cardiac hypertrophy and remodeling in hypertension

Left ventricle hypertrophy and remodeling are adaptive responses to hypertension. Nevertheless, these changes are associated with higher cardiovascular risk. Although arterial blood pressure levels are the main determinant of left ventricle mass and geometry, several environmental and genetic factors may influence the ventricular phenotype.

Salt intake, diabetes mellitus, psychological stress, obesity, alcohol consumption, sustained physical exercise and obesity may alter the left ventricle mass and structure. In contrast, epidemiological evidences and linkage studies of genetic polymorphisms have indicated a significant role of the genetic component in the determination of the left ventricle mass. Thus, left ventricle mass and structure constitute a complex phenotype which is determined by the interaction between the hemodynamic load imposed by blood pressure as well as genetic and environmental factors.

Keywords: Cardiac hypertrophy; Hypertension; Remodeling.

Rev Bras Hipertens 8: 414-24, 2001

Referências

1. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 102: 470-9, 2000.
2. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 19: 1550-8, 1992.
3. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 141: 334-41, 2001.
4. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 322: 1561-6, 1990.
5. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 114: 345-52, 1991.
6. Dellsperger KC, Clothier JL, Hartnett JA, Haun LM, Marcus ML. Acceleration of the wavefront of myocardial necrosis by chronic hypertension and left ventricular hypertrophy in dogs. *Circ Res* 63: 87-96, 1988.
7. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, Dunn FG, Frohlich ED. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 77: 18-22, 1984.
8. Bove KE, Rowland DT, Scott RC. Observations on the assessment of cardiac hypertrophy using a chamber partition technique. *Circulation* 33: 558-68, 1966.
9. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 59: 956-60, 1987.
10. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Hammond IW et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 4: 1222-30, 1984.
11. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J 3rd et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 75: 26-33, 1987.
12. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin ED, Dreslinski GR, Ventura HO, Oigman W. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med* 99: 757-61, 1983.

13. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 20: 1251-60, 1992.
14. Lauer MS, Anderson KM, Larson MG, Levy D. A new method for indexing left ventricular mass for differences in body size. *Am J Cardiol* 74: 487-91, 1994.
15. Batterham AM, George KP, Mullineaux DR. Allometric scaling of left ventricular mass by body dimensions in males and females. *Med Sci Sports Exerc* 29: 181-6, 1997.
16. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 108: 7-13, 1988.
17. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 72: 310-3, 1993.
18. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 312: 277-83, 1985.
19. Lewis JF, Maron BJ. Elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy: a subset with distinctive left ventricular morphology and progressive clinical course late in life. *J Am Coll Cardiol* 13: 36-45, 1989.
20. Dunn FG, Oigman W, Sungaard-Riise K, Messerli FH, Ventura H, Reisin E et al. Racial differences in cardiac adaptation to essential hypertension determined by echocardiographic indexes. *J Am Coll Cardiol* 1: 1348-51, 1983.
21. Koren MJ, Mensah GA, Blake J, Laragh JH, Devereux RB. Comparison of left ventricular mass and geometry in black and white patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 6: 815-23, 1993.
22. Devereux RB, Roman MJ. Hypertensive cardiac hypertrophy: pathophysiologic and clinical characteristics. In: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2^o edition. Eds: Laragh JH, Brenner BM. Raven Press Ltd., New York: 409-32, 1995.
23. Shapiro LM, Mackinnon J, Beevers DG. Echocardiographic features of malignant hypertension. *Br Heart J* 46: 374-9, 1981.
24. Devereux RB, Pickering TG. Ambulatory blood pressure in assessing the cardiac impact and prognosis of hypertension. In: *Handbook of Hypertension: blood pressure measurement*. Eds: O'Brien E, O'Malley K. Amsterdam: Elsevier, vol. 14: 261-85, 1991.
25. Devereux RB, Savage DD, Sachs I, Laragh JH. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension. *Am J Cardiol* 51: 171-6, 1983.
26. Ganau A, Devereux RB, Pickering TG. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 81: 25-36, 1990.
27. Zannod F, Voisin P, Brunette F. Hemorheological abnormalities in arterial hypertension and their relation to cardiac hypertrophy. *J Hypertension* 6: 293-7, 1988.
28. Alderman EL, Harrison DC. Myocardial hypertrophy resulting from low dose of isoproterenol administration in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 136: 268-70, 1970.
29. Laks MM, Morady F, Swan HJC. Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog. *Chest* 64: 75-8, 1973.
30. Simpson P, McGrath A, Savion S. Myocyte hypertrophy in neonatal rat heart cultures and its regulation by serum and by catecholamines. *Circ Res* 51: 787-801, 1982.
31. Simpson P, McGrath A. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha1 adrenergic response. *J Clin Invest* 72: 732-8, 1983.
32. Pinson A, Schlüter KD, Zhou XJ, Schwartz P, Kessler-Icekson G, Piper HM. Alpha and beta-adrenergic stimulation of protein synthesis in cultured adult ventricular cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 25: 477-90, 1993.
33. Mann DL, Kent RL, Cooper G. 4th. Load regulation of the properties of adult feline cardiocytes: growth induction by cellular deformation. *Circ Res* 64: 1079-90, 1989.
34. Ostman-Smith I. Cardiac sympathetic nerves as the final common pathway in the induction of adaptive cardiac hypertrophy. *Clin Sci* 61: 265-72, 1981.
35. Corea L, Bentivoglio M, Verdecchia P. Echocardiographic left ventricular hypertrophy as related to arterial pressure and plasma norepinephrine concentration in arterial hypertension. Reversal by atenolol treatment. *Hypertension* 5: 837-43, 1983.
36. Sen S, Tarazi RC, Khairallah PA, Bumpus FM. Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 35: 775-81, 1974.
37. Fouad-Tarazi FM, Imamura M, Bravo EL, Rossi G, Nagi HK, Lin WW et al. Differences in left ventricular structural and functional changes between pheochromocytoma and essential hypertension. Role of elevated circulating catecholamines. *Am J Hypertens* 5: 134-40, 1992.
38. Pfeffer JM, Fischer TA, Pfeffer MA. Angiotensin-converting enzyme inhibition and ventricular remodeling after myocardial infarction. *Annu Rev Physiol* 57: 805-26, 1995.
39. Linz W, Scholkens BA, Ganten D. Converting enzyme inhibition specifically prevents the development and induces regression of cardiac hypertrophy in rats. *Clin Exp Hypertens* 11: 1325-50, 1989.
40. Suzuki J, Matsubara H, Urakami M, Inada M. Rat angiotensin II (type 1A) receptor mRNA regulation and subtype expression in myocardial growth and hypertrophy. *Circ Res* 73: 439-47, 1993.
41. Booz GW, Baker KM. Role of type 1 and type 2 angiotensin receptors in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Hypertension* 28: 635-40, 1996.
42. Unger T, Mattfeldt T, Lamberty V, Bock P, Mall G, Linz W et al. Effect of early onset angiotensin converting enzyme inhibition on myocardial capillaries. *Hypertension* 20: 478-82, 1992.
43. Devereux RB, Savage DD, Drayer JJ, Laragh JH. Left ventricular hypertrophy and function in high, normal, and low-renin forms of essential hypertension. *Hypertension* 4: 524-31, 1982.
44. Vensel LA, Devereux RB, Pickering TG, Herrold EM, Borer JS, Laragh JH.

- Cardiac structure and function in renovascular hypertension produced by unilateral and bilateral renal artery stenosis. *Am J Cardiol* 58: 575-82, 1986.
45. Bogoyevitch MA, Glennon PE, Andersson MB, Clerk A, Lazou A, Marshall CJ et al. Endothelin-1 and fibroblast growth factors stimulate the mitogen-activated protein kinase signaling cascade in cardiac myocytes. The potential role of the cascade in the integration of two signaling pathways leading to myocyte hypertrophy. *J Biol Chem* 269: 1110-9, 1994.
 46. Harder BA, Schaub MC, Eppenberger HM, Eppenberger-Eberhardt M. Influence of fibroblast growth factor (bFGF) and insulin-like growth factor (IGF-I) on cytoskeletal and contractile structures and on atrial natriuretic factor (ANF) expression in adult rat ventricular cardiomyocytes in culture. *J Mol Cell Cardiol* 28: 19-31, 1996.
 47. Hefti MA, Harder BA, Eppenberger HM, Schaub MC. Signaling pathways in cardiac myocyte hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 29: 2873-92, 1997.
 48. Cittadini A, Stromer H, Katz SE, Clark R, Moses AC, Morgan JP et al. Differential cardiac effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the rat. A combined in vivo and in vitro evaluation. *Circulation* 93: 800-9, 1996.
 49. Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 78: 951-6, 1997.
 50. Schmieder RE, Langenfeld MR, Friedrich A, Schobel HP, Gatzka CD, Weihprecht H. Angiotensin II related to sodium excretion modulates left ventricular structure in human essential hypertension. *Circulation* 94: 1304-9, 1996.
 51. Daniels SD, Meyer RA, Loggie JM. Determinants of cardiac involvement in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 82: 1243-8, 1990.
 52. Messerli FH, Schmieder RE, Weir MR. Salt. A perpetrator of hypertensive target organ disease? *Arch Intern Med* 157: 2449-52, 1997.
 53. Blake J, Devereux RB, Borer JS, Szulc M, Pappas TW, Laragh JH. Relation of obesity, high sodium intake, and eccentric left ventricular hypertrophy to left ventricular exercise dysfunction in essential hypertension. *Am J Med* 88: 477-85, 1990.
 54. de Simone G, Devereux RB, Camargo MJ, Wallerson DC, Laragh JH. Influence of sodium intake on in vivo left ventricular anatomy in experimental renovascular hypertension. *Am J Physiol* 264: H2103-10, 1993.
 55. Piccirillo G, Bucca C, Durante M, Santagada E, Munizzi MR, Cacciafesta M et al. Heart rate and blood pressure variabilities in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 28: 944-52, 1996.
 56. Sundstrom J, Lind L, Vessby B, Andren B, Aro A, Lithell H. Dyslipidemia and an unfavorable fatty acid profile predict left ventricular hypertrophy 20 years later. *Circulation* 103: 836-41, 2001.
 57. Kajander OA, Kupari M, Laippala P, Savolainen V, Pajarinen J, Penttila A et al. Dose dependent but non-linear effects of alcohol on the left and right ventricle. *Heart* 86: 417-23, 2001.
 58. Parekh RS, Klag MJ. Alcohol: role in the development of hypertension and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 385-90, 2001.
 59. Manolio TA, Levy D, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB. Relation of alcohol intake to left ventricular mass: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 17: 717-21, 1991.
 60. Ishimitsu T, Yoshida K, Nakamura M, Tsukada K, Yagi S, Ohru M et al. Effects of alcohol intake on organ injuries in normotensive and hypertensive human subjects. *Clin Sci* 93: 541-7, 1997.
 61. Vriz O, Piccolo D, Cozzutti E, Milani L, Gelisio R, Pegoraro F et al. Effects of alcohol consumption on ambulatory blood pressure and target organs in subjects with borderline to mild hypertension. HARVEST Study Group. *Am J Hypertens* 11: 230-4, 1998.
 62. Ryan J, Butler P, Howes LG. Relationship between alcohol consumption, ambulatory blood pressure recordings and left ventricular mass. *Blood Press* 10: 22-6, 2001.
 63. Hoiegggen A, Fossum E, Nesbitt SD, Palmieri V, Kjeldsen SE. Blood viscosity, plasma adrenaline and fasting insulin in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. ICARUS, a LIFE Substudy. Insulin CARotids US Scandinavica. *Blood Press* 9: 83-90, 2000.
 64. Majahalme S, Turjanmaa V, Weder A, Lu H, Tuomisto M, Virjo A et al. Blood pressure levels and variability, smoking, and left ventricular structure in normotension and in borderline and mild hypertension. *Am J Hypertens* 9: 1110-8, 1996.
 65. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 68: 470-6, 1983.
 66. Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA, Warren K, Pickering TG. Relation between job strain, alcohol, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 19: 488-94, 1992.
 67. Devereux RB, James GD, Pickering TG. What is normal blood pressure? Comparison of ambulatory pressure level and variability in patients with normal or abnormal left ventricular geometry. *Am J Hypertens* 6: 211S-215S, 1993.
 68. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 4: 333-41, 1999.
 69. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 104: 1385-92, 2001.
 70. Schmieder RE, Grube E, Ruddle H, Schachinger H, Schulte W. Relation of hemodynamic reaction during stress to left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Am J Hypertens* 3: 281-7, 1990.
 71. Rostrup M, Smith G, Bjornstad H, Westheim A, Stokland O, Eide I. Left ventricular mass and cardiovascular reactivity in young men. *Hypertension* 23: I168-I171, 1994.
 72. Kamarck TW, Eranen J, Jennings JR, Manuck SB, Everson SA, Kaplan GA et al. Anticipatory blood pressure responses to exercise are associated with left ventricular mass in Finnish men: Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 102: 1394-9, 2000.
 73. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular

- disease: an update. *Hypertension* 37: 1053-9, 2001.
74. Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 18: 301-5, 1995.
 75. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care* 18: 708-14, 1995.
 76. Factor SM, Minase T, Sonnenblick EH. Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 99: 446-58, 1980.
 77. van Hoeven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 82: 848-55, 1990.
 78. Venco A, Grandi A, Barzizza F, Finardi G. Echocardiographic features of hypertensive-diabetic heart muscle disease. *Cardiology* 74: 28-34, 1987.
 79. Grossman E, Shemesh J, Shamiss A, Thaler M, Carroll J, Rosenthal T. Left ventricular mass in diabetes-hypertension. *Arch Intern Med* 152: 1001-4, 1992.
 80. Danielsen R. Factors contributing to left ventricular diastolic dysfunction in long-term type I diabetic subjects. *Acta Med Scand* 224: 249-56, 1988.
 81. Sahai A, Ganguly PK. Congestive heart failure in diabetes with hypertension may be due to uncoupling of the atrial natriuretic peptide receptor-effector system in the kidney basolateral membrane. *Am Heart J* 122: 164-70, 1991.
 82. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, Laragh JH. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol* 12: 996-1004, 1988.
 83. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA* 266: 231-6, 1991.
 84. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 23: 600-6, 1994.
 85. Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet* 1: 1165-8, 1982.
 86. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci* 306: 117-23, 1993.
 87. Thakur V, Richards R, Reisin E. Obesity, hypertension, and the heart. *Am J Med Sci* 321: 242-8, 2001.
 88. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin ED, Dreslinski GR, Ventura HO, Oigman W et al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med* 99: 757-61, 1983.
 89. Garavaglia GE, Messerli FH, Nunez BD, Schmieder RE, Grossman E. Myocardial contractility and left ventricular function in obese patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 62: 594-7, 1988.
 90. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac Disease in Young Trained Athletes. Insights Into Methods for Distinguishing Athlete's Heart From Structural Heart Disease, With Particular Emphasis on Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 91: 1596-601, 1995.
 91. Fagard RH. Athlete's heart: a meta-analysis of the echocardiographic experience. *Int J Sports Med* 17: S140-4, 1996.
 92. Maron BJ. Structural features of the athlete heart as defined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 7: 190-203, 1986.
 93. Fagard RH. Effect of training on left ventricular structure and functioning of the normotensive and the hypertensive subject. *Blood Press Monit* 2: 241-5, 1997.
 94. Ravogli A, Trazzi S, Villani A, Mutti E, Cuspidi C, Sampieri L et al. Early 24-hour blood pressure elevation in normotensive subjects with parental hypertension. *Hypertension* 16: 491-7, 1990.
 95. Radice M, Alli C, Avanzini F, Di Tullio M, Mariotti G, Taioli E et al. Left ventricular structure and function in normotensive adolescents with a genetic predisposition to hypertension. *Am Heart J* 111: 115-20, 1986.
 96. Harshfield GA, Grim CE, Hwang C, Savage DD, Anderson SJ. Genetic and environmental influences on echocardiographically determined left ventricular mass in black twins. *Am J Hypertens* 3: 538-43, 1990.
 97. Verhaaren HA, Schieken RM, Mosteller M, Hewitt JK, Eaves LJ, Nance WE. Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins (the Medical College of Virginia twin study). *Am J Cardiol* 68: 661-8, 1991.
 98. Post WS, Larson MG, Myers RH, Galderisi M, Levy D. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 30: 1025-8, 1997.
 99. Adams TD, Yanowitz FG, Fisher AG, Ridges JD, Nelson AG, Hagan AD et al. Heritability of cardiac size: an echocardiographic and electrocardiographic study of monozygotic and dizygotic twins. *Circulation* 71: 39-44, 1985.
 100. Innes BA, McLaughlin MG, Kapuscinski MK, Jacob HJ, Harrap SB. Independent genetic susceptibility to cardiac hypertrophy in inherited hypertension. *Hypertension* 31: 741-6, 1998.
 101. Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy. *Circulation* 102: IV40-5, 2000.
 102. Milewicz DM, Seidman CE. Genetics of cardiovascular disease. *Circulation* 102: IV103-11, 2000.
 103. Tsujita Y, Iwai N, Tamaki S, Nakamura Y, Nishimura M, Kinoshita M. Genetic mapping of quantitative trait loci influencing left ventricular mass in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H2062-7, 2000.
 104. Arnett DK. Genetic contributions to left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep* 2: 50-5, 2000.
 105. Luft FC. Bad genes, good people, association, linkage, longevity and the prevention of cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26: 576-9, 1999.
 106. Jeng JR. Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 12: 443-50, 1999.
 107. Hamon M, Amant C, Bauters C, Richard F, Helbecque N, McFadden E et al. Association of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type I receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries. *Heart* 77: 502-5, 1997.
 108. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and

- left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 330: 1634-8, 1994.
109. Perticone F, Maio R, Cosco C, Ceravolo R, Iacopino S, Chello M et al. Hypertensive left ventricular remodeling and ACE-gene polymorphism. *Cardiovasc Res* 43: 192-9, 1999.
110. Celentano A, Mancini FP, Crivaro M, Palmieri V, Ferrara LA, De Stefano V et al. Cardiovascular risk factors, angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism, and left ventricular mass in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 83: 1196-200, 1999.
111. Lindpaintner K, Lee M, Larson MG, Rao VS, Pfeffer MA, Ordovas JM et al. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular mass. *N Engl J Med* 334: 1023-8, 1996.
112. Jeng JR. Carotid thickening, cardiac hypertrophy, and angiotensin converting enzyme gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 13: 111-9, 2000.
113. Gomez-Angelats E, de la Sierra A, Enjuto M, Sierra C, Oriola J, Francino A et al. Lack of association between ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 14: 47-9, 2000.
114. Wu S, Hong J, Li H, Feng S, Qiao D, Gao M et al. No correlation of polymorphism of angiotensin-converting enzyme genes with left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertens Res* 23: 261-4, 2000.
115. Poch E, Gonzalez D, Gomez-Angelats E, Enjuto M, Pare JC, Rivera F et al. G-Protein beta(3) subunit gene variant and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension* 35: 214-8, 2000.