

Artigo  
Original

# A Gravidade da Lesão do Fundo de Olho e o Padrão de Hipertrofia Ventricular Esquerda na Hipertensão Arterial Sistêmica Refratária ao Tratamento

5

Severity of Retinopathy and left Ventricular Hypertrophy Pattern in Treatment-Resistant Systemic Arterial Hypertension

Felippe Dantas Vilela<sup>1</sup>, Paulo Roberto Benchimol-Barbosa<sup>2</sup>, Cesar Augusto da Silva Nascimento<sup>1</sup>, José Ribamar Melo Pereira<sup>1</sup>, Bernardo Rangel Tura<sup>1</sup>, Gabriel Neffa Gobbi<sup>2</sup>, Ivan Luis Cordovil<sup>1</sup>

## Resumo

**Fundamentos:** A avaliação dos órgãos-alvo na hipertensão arterial refratária ao tratamento (HRT) permite uma estratificação prognóstica.

**Objetivo:** Relacionar a lesão no fundo de olho (FO) com o padrão de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e os níveis médios de pressão sistólica nas 24h, na HRT.

**Métodos:** Estudo transversal com 194 sujeitos do Ambulatório de Hipertensão Arterial (INC-MS), sendo 42 (21,6%) com HRT. A retinopatia foi classificada de acordo com Keith-Wagener-Backer (KWB); as variáveis analisadas ecocardiograficamente foram: índice de massa do VE (IMVE), para o diagnóstico de HVE; e a espessura relativa de parede do VE (ERP), para avaliar o padrão, se concêntrica (C) ou excêntrica (E). Foi estudada a pressão sistólica média de 24 horas (PSM24H) obtida pela MAPA. A análise dos dados foi testada por t de Student, *oneway* ANOVA e qui-quadrado ou exato de Fisher para tabelas de contingência ( $\alpha < 0,05$ ).

**Resultados:** Todos os pacientes com HRT apresentavam lesão no FO e HVE. Foram estratificados em quatro grupos, segundo o FO (KWB II e KWB III) e o ecocardiograma (HVE C e HVE E). Não houve diferença nos parâmetros antropométricos entre os grupos ( $p = NS$ ) e na distribuição de HVE C e E entre os sujeitos com KWB II e KWB III ( $\chi^2_1 = 1,84$ ;  $p = 0,17$ ). Nos indivíduos com HVE C, a PSM24H foi maior do que naqueles com HVE E ( $p < 0,001$ ), o que não foi observado nos KWB II e KWB III ( $p = NS$ ).

**Conclusão:** Nos sujeitos com HRT, lesões de FO e HVE foram dominantes. Os níveis de PSM24H elevados estão associados ao HVE C, mas não ao FO.

**Palavras chaves:** Hipertensão resistente ao tratamento, Hipertrofia do ventrículo esquerdo, Retinopatia hipertensiva, Lesões de órgão-alvo

## Abstract

**Background:** The assessment of target organs in Treatment-Resistant Systemic Arterial Hypertension (TRH) allows prognostic stratification.

**Objective:** To relate retinopathy with the severity of left ventricle hypertrophy (LVH) and 24h-mean systolic blood pressure in TRH.

**Methods:** Transversal study with 194 subjects from the Arterial Hypertension Out-Patient Clinic (INC-MS), 42 (21.6%) with TRH were assessed. The retinopathy was assessed by the Keith-Wagener-Backer (KWB) classification. The following variables were analyzed through echocardiograms: Left ventricular mass index (LVMI) to measure LVH, and the relative thickness of the LV wall, to assess the pattern QS either concentric [C] or eccentric [E]. The 24h mean systolic blood pressure (MSP) obtained through ABPM was studied. The data analysis was tested by the by t-Student test, *oneway* ANOVA and chi-square or Fisher exact tests for contingency tables ( $\alpha < 0.05$ ).

**Results:** All patients with TRH presented hypertensive retinopathy and LVH. They were divided into four groups, according to HR (KWB II and KWB III) and the echocardiogram (LVH C and E). No differences in the anthropometric parameters were observed between the groups. There were no differences in the LVH C and LVH E distribution among the subjects with KWB II and KWB III ( $\chi^2_1 = 1.84$ ;  $p = 0.17$ ). In subjects with LVH C, MSP 24h was higher than for those with LVH E ( $p < 0.001$ ), which was not observed among those with KWB II and KWB III ( $p = NS$ ).

**Conclusions:** In subjects with TRH, HR and LVH are commonly present. High MSP 24h levels are associated with LVH C, but are not related to the severity of the HR lesion.

**Keywords:** Resistant hypertension, Left ventricle hypertrophy, Hypertensive retinopathy, Target organ damage

<sup>1</sup> Divisão de Hipertensão Arterial - Instituto Nacional de Cardiologia (INC-MS) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

<sup>2</sup> Universidade Gama Filho (UGF) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

## Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença de alta prevalência na população adulta em todo o mundo e no Brasil, atingindo, de 30% até 61,5% da população idosa<sup>1-3</sup>. Essa doença, bem como suas complicações, acarreta elevação do custo médico-social<sup>3</sup>.

Cerca de 10% dos hipertensos apresentam hipertensão arterial resistente ao tratamento (HRT)<sup>1,2</sup>. Na literatura, essa prevalência varia de acordo com o nível de atendimento de saúde, sendo de 3% no tratamento ambulatorial até 30% nas instituições de níveis terciários<sup>4,5</sup>. A HRT é definida quando os níveis tensionais não atingem valores menores que 140/90mmHg, mesmo com o uso de três drogas ou mais, com doses otimizadas e sendo uma de diurético<sup>3,6</sup>. Isso tem se tornado um desafio para a prática clínica, mesmo com novas terapêuticas e métodos de avaliação como a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), que permite o melhor diagnóstico da HRT e otimização da medicação<sup>7</sup>.

Sendo uma forma grave da hipertensão arterial sistêmica, é comum o encontro de lesões de órgãos-alvo durante a avaliação e o diagnóstico da HRT. O ventrículo esquerdo (VE) na HAS responde ao aumento da pós-carga com o desenvolvimento de hipertrofia (HVE), caracterizando remodelagens geométricas concêntricas e excêntricas, esta última associada à disfunção ventricular esquerda por estiramento do cardiomiócito<sup>7</sup>.

A análise da circulação periférica nos hipertensos é bastante útil, sendo facilitada pela fundoscopia retiniana direta, ou análise do fundo de olho (FO), possibilitando o estadiamento da gravidade da retinopatia hipertensiva (RH) comumente realizado segundo a classificação de Keith-Wagener-Barker (KWB)<sup>8</sup>. A RH tem uma prevalência de 3-14%, em adultos maiores de 40 anos<sup>9</sup>. O seu desenvolvimento está fortemente relacionado com a elevação dos níveis tensionais<sup>10,11</sup>. Seus sinais correspondem a mudanças nas arteríolas retinianas e, quando mais avançado, observam-se lesões diretas na retina como exsudatos, hemorragias e papiledema. Em hipertensos com pressão não-controlada, há maior possibilidade de desenvolver RH do que hipertensos controlados<sup>9</sup>.

O objetivo do presente estudo foi quantificar a gravidade das lesões do FO e o padrão de remodelagem geométrica associada à HVE em indivíduos com HRT. Secundariamente, relacionar essas lesões com parâmetros antropométricos e com a PSM24H avaliada pela MAPA.

## Metodologia

Analisada transversalmente uma coorte de 194 indivíduos com hipertensão arterial sistêmica, acompanhada no ambulatório de Hipertensão Arterial do Instituto Nacional de Cardiologia (INC-MS), nos quais 42 foram admitidos no estudo após diagnóstico de HRT pela MAPA, por meio do aparelho sI90207 (Spacelabs Healthcare, Estados Unidos). O diagnóstico de HRT é considerado quando ultrapassam os valores 130/80mmHg para a pressão arterial média de 24 horas (PSM24H); 120/70mmHg para a pressão arterial média do período do sono e 135/85mmHg para a vigília<sup>12</sup>.

Todos os pacientes estavam em tratamento fornecido, e de acordo com o protocolo da Divisão do INC-MS. Foi avaliada a gravidade das lesões do FO e classificada de acordo com Keith-Wagener-Barker<sup>8</sup> (Quadro 1) em: grau 1 (KWB I) a 4 (KWB IV) e o FO normal. Todos os exames foram feitos por um único examinador, o oftalmologista do INC-MS com oftalmoscópio direto profissional Keeler (Keeler, Reino Unido).

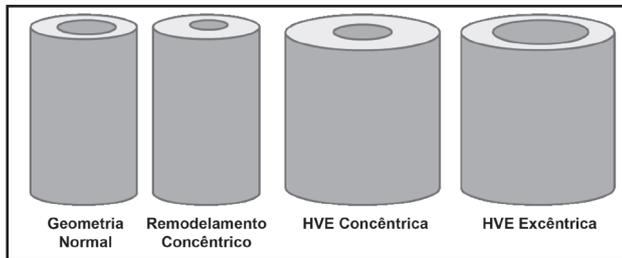
Os exames de ecocardiografia transtorácica foram realizados com aparelho HP Sonos 5500 (Philips HP). Os sujeitos foram estratificados em quatro grupos de acordo com o padrão de remodelagem geométrica ventricular (Figura 1), definido a partir do cálculo da massa ventricular, pela fórmula de Devereux et al.<sup>13</sup> e a medida da espessura relativa da parede (ERP). A massa do VE foi dividida pela área da superfície corporal, uma maneira bastante adequada para avaliar HVE, sendo denominado o índice de massa de VE (IMVE)<sup>14</sup>. A HVE foi considerada presente quando IMVE era maior que 150g/m<sup>2</sup> para homens e 120g/m<sup>2</sup> para mulheres<sup>15,16</sup>. Os padrões concêntricos e excêntricos foram definidos de acordo com a fórmula para o cálculo da ERP, que considera a espessura diastólica da parede posterior do VE multiplicada pela espessura do septo e dividida pelo diâmetro diastólico final do VE. A ERP >0,45 foi

### Quadro 1

#### Graus de retinopatia hipertensiva: classificação de Keith-Wagener-Barker

Graus de retinopatia hipertensiva	
Grau I	Estreitamento arteriolar e alterações leves do reflexo arterial
Grau II	Estreitamento arteriolar e alterações do reflexo arterial mais acentuado e cruzamento arteríolo-venular
Grau III	Alterações do Grau II, hemorragias retinianas e exsudatos
Grau IV	Alterações do Grau III e papiledema

considerada remodelagem concêntrica, e  $\leq 0,45$  excêntrica<sup>17,18</sup>. Um único ecocardiografista realizou todos os ecocardiogramas. Todos os indivíduos foram agrupados segundo a classificação de KWB e padrões de remodelagem ventricular.



**Figura 1**

Ilustrações de um segmento do ventrículo esquerdo com diferentes padrões de geometria

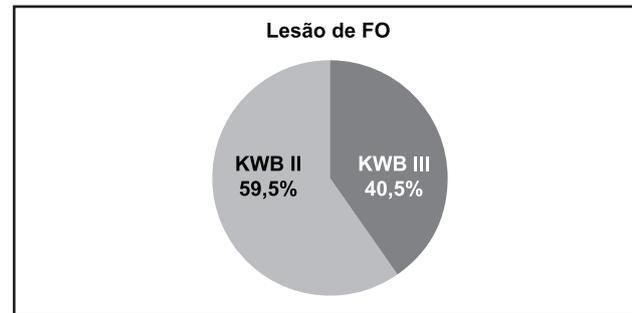
HVE=hipertrofia do ventrículo esquerdo

Foram analisados, adicionalmente, idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) e perímetro abdominal (PAB). A PSM24H foi obtida pela MAPA de 24 horas. Os dados foram comparados estatisticamente entre os grupos, empregando-se os testes t de Student, *oneway* ANOVA e qui-quadrado ou exato de Fisher para tabelas de contingência ( $\alpha < 0,05$ ).

## Resultados

Todos os pacientes apresentavam lesão de FO e HVE. Lesões KWB II e KWB III foram observadas, respectivamente, em 59,5% e 40,5% (Figura 2) dos pacientes, e HVE concêntrica (C) e excêntrica (E) em 40,5% e 59,5%, respectivamente (Figura 3). Os indivíduos foram estratificados em quatro grupos, segundo a gravidade do FO (KWB II e KWB III) e o padrão de hipertrofia (HVE C e HVE E), conforme pode ser observado na Tabela 1. Não houve diferença

na distribuição de idade, sexo, PAB, IMC e IMVE, entre os grupos. Não houve diferença na distribuição de HVE C e E entre os indivíduos com lesões KWB II e KWB III ( $\chi^2_1=1,84$ ;  $p=0,17$ ). Não houve diferenças na PSM24H entre KW II ( $156,5 \pm 22,4$  mmHg) e KW III ( $159,0 \pm 20,1$  mmHg;  $p=0,74$ ), enquanto nos indivíduos com HVE C a PSM24H foi significativamente maior do que naqueles com HVE E (respectivamente,  $171,6 \pm 22,4$  mmHg e  $147,4 \pm 13,4$  mmHg;  $p < 0,001$ ).

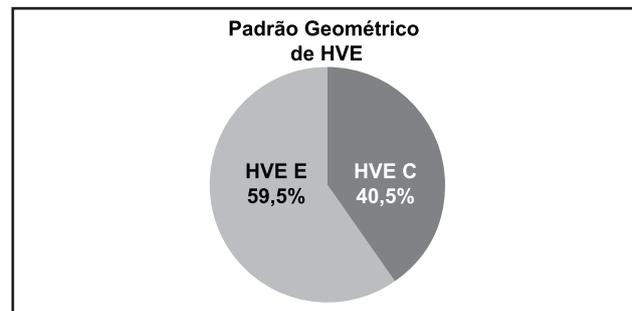


**Figura 2**

Prevalência de lesões da retinopatia hipertensiva na população estudada

FO=fundo de olho

KWB= classificação do FO de acordo com Keith-Wagener-Backer



**Figura 3**

Prevalência dos padrões geométricos de hipertrofia ventricular esquerda na população estudada

HVE= hipertrofia do ventrículo esquerdo

**Tabela 1**

### Dados demográficos e antropométricos da população estudada

	KWB II + HVE C	KWB II + HVE E	KWB III + HVE C	KWB III + HVE E	p
n	8	17	9	8	-
Idade (anos)	53±9	59±11	54±14	55±6	0,51
Sexo (F/M)	5 / 3	10 / 7	9 / 0	6 / 2	0,15
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,8±3,1	28,5±4,2	30,1±4,6	28,8±3,9	0,76
PAB (cm)	100,4±8,4	96,0±10,7	92,3±21,0	96,0±10,1	0,91
ERP (UA)	0,53±0,05	0,39±0,05	0,59±0,13	0,40±0,04	<0,001
IMVE (g/m <sup>2</sup> )	186,9±58,4	193,1±60,7	205,2±65,7	198,1±55,4	0,93
PSM24H (mmHg)	175,4±25,9	147,1±12,9	168,2±19,6	148,1±15,3	0,001
Tempo de HAS declarado (anos)	4,5±1,4	4,5±1,3	2,7±2,2	1,8±1,7	0,001

IMC=índice de massa corpórea; PAB=perímetro abdominal; ERP=espessura relativa de parede; IMVE=índice de massa do ventrículo esquerdo; PSM24H=pressão sistólica média de 24 horas; HAS= hipertensão arterial sistêmica; KWB=classificação da retinopatia hipertensiva por Keith-Wagener-Barker; HVE E=hipertrofia ventricular esquerda excêntrica; HVE C= hipertrofia ventricular esquerda concêntrica

## Discussão

A HRT representa uma classificação peculiar de HAS. Os indivíduos com HRT se mostram particularmente não ou pouco responsivos a um esquema anti-hipertensivo intenso (corresponde ao emprego de três anti-hipertensivos sendo um diurético) para controle das cifras tensionais, geralmente em decorrência de mecanismos diversos e/ou complementares. Entre os mecanismos mais comumente descritos na literatura para a etiologia da resistência à terapêutica destacam-se: uso de doses subótimas, intolerância medicamentosa, não-adesão ao tratamento e hipertensão arterial secundária<sup>2,5,19</sup>. Assim, é fundamental o acesso à medicação e ao acompanhamento rigoroso desses indivíduos.

A manutenção dos níveis tensionais elevados por longa data predispõe a lesões de órgãos-alvo, o que torna esse grupo de HRT, particularmente, de alto risco cardiovascular. Tanto a HVE, caracterizada no estudo de Framingham<sup>20</sup>, quanto os padrões de remodelagem geométrica têm sido associados à morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>21</sup>. Essas adaptações ventriculares são bem caracterizadas pelo ecocardiograma, sendo o método semiótico mais sensível e específico para o diagnóstico da HVE<sup>22</sup>.

No presente estudo, foram admitidos indivíduos com HRT avaliados pela MAPA, com evidências ecocardiográficas de HVE, ou seja IMVE bastante aumentado (Tabela 1). Nessa Tabela 1 pode-se visualizar também a relação significativa da PSM24H, com o padrão de HVE C, descartando-se a diferença significativa da ERP, que foi usada na categorização dos padrões de HVE.

Em outros estudos foi demonstrada a dependência entre o aumento dos níveis tensionais e o aumento da massa do VE<sup>18,23</sup>. Por sua vez, a HVE apresenta correlação relevante com outras lesões de órgãos-alvo, incluindo a RH<sup>24</sup>. Essas duas últimas afirmações foram também evidenciadas no presente estudo, uma vez que era unânime a presença de HVE e a RH. Contudo, não foi identificada uma relação significativa entre o padrão de remodelamento de VE e a classificação KWB.

No presente estudo, observou-se que o remodelamento ventricular do tipo HVE C estava associado a níveis de PSM24H significativamente mais elevados do que aqueles que apresentavam HVE E. Esse achado sugere que a adaptação excêntrica do ventrículo (indicativa de função sistólica global deprimida) está associada à depressão da PSM24H<sup>9,25</sup>. Porém não se pode concluir que a diminuição da PSM24H esteja obrigatoriamente

relacionada ao remodelamento com HVE E, uma vez que todos os indivíduos apresentavam HVE (não havia remodelamento concêntrico sem HVE, nem padrão geométrico normal). Especulou-se que a pressão arterial sistólica mais baixa fosse preferivelmente decorrente de um padrão ventricular de pior desempenho contrátil do que um indicador de melhor resposta terapêutica ao esquema anti-hipertensivo protocolado, uma vez que todos os pacientes estavam em tratamento.

Por outro lado, os níveis tensionais sistólicos não mostraram diferença estatisticamente significativa, quando avaliados pela classificação da gravidade da RH. Isso pode ser explicado pela natureza do estudo (transversal) e pela possibilidade de que as lesões de FO sejam susceptíveis a adaptações decorrentes do tratamento<sup>26</sup>. Nesse contexto, algumas lesões do FO, como o cruzamento arteríolo-venular patológico, estão mais relacionadas ao efeito da elevação crônica da pressão arterial enquanto que as hemorragias e exsudatos retinianos estão mais associados às elevações agudas e transitórias da pressão arterial, no momento em que se avalia o FO<sup>27</sup>.

Não foram observadas diferenças significativas entre os indivíduos com glicemia de jejum >125mg/dL ou ≤125mg/dL no que se referiu ao índice de massa de VE (respectivamente, 207,6±60,7mg/m<sup>2</sup> vs 191,4±59,5mg/m<sup>2</sup>; teste t de Student, p=0,50), ao padrão geométrico do VE (respectivamente, HVE C/E 41% / 59% vs 37% / 63%; teste exato de Fisher, p=0,99) e FO (respectivamente, Grau II/III, 61% / 39% vs 50% / 50%; teste exato de Fisher; p=0,94), indicando que o padrão sustentado da pressão arterial representou, nesses pacientes, o principal fator na determinação do padrão geométrico do ventrículo esquerdo.

Enquanto a etiologia das lesões de órgão-alvo na HAS está associada a vários mecanismos ligados diretos ou indiretamente aos níveis tensionais, o remodelamento ventricular já foi associado a sistemas neuro-humorais distintos como também à resposta bioquímica e genética individual<sup>14,28</sup>. Outros estudos referiram uma forte correlação entre a gravidade da RH e o IMVE em indivíduos com HAS, não avaliando somente os pacientes com HRT, mas sugerindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona como o grande vilão em comum da causa da HVE e da lesão da vascularização periférica<sup>29</sup>.

O tamanho da amostra pode ter limitado o achado de diferenças significativas nas análises das demais variáveis estudadas. Além disso, a população estudada era de pacientes tratados em um ambulatório de uma rede pública de nível terciário de atenção à hipertensão

arterial, não representando necessariamente a população geral de pacientes com HRT. Conforme dados da Tabela 2, considera-se estar na presença de uma amostra com HAS grave, com PSM24H alta e lesões de órgão-alvo, mesmo em tratamento. A unanimidade de lesões nessa amostra, tanto de FO como de remodelamento com HVE, pode ilustrar uma especificidade amostral.

Como o estudo foi de conformação transversal, mesmo com uma coleta de dados prospectiva, não permitiu uma avaliação prognóstica com os dados encontrados, tornando-se necessários estudos prospectivos com potência de correlacionar desfechos duros e lesões de órgão-alvo, nos indivíduos com HRT.

## Conclusão

Em indivíduos com HRT, lesões de FO e HVE foram dominantes. Os níveis tensionais sistólicos mais elevados estão associados ao padrão de remodelagem concêntrica da HVE, e não à gravidade da lesão de FO nessa população.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

## Referências

- Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertension*. 2001;14:1263-269.
- Setaro JF, Black HR. Refractory hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:543-47.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). [homepage na internet]. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2006. [acesso em maio 2008]. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br>>
- Aldeman MH, Budner N, Cohen H, et al. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension*. 1988;11:II-71-75.
- Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med*. 1991;151(9):1786-792.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-446.
- Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, et al. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet*. 2006;367(9507):356-67.
- Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*. 1939;197:332-43.
- Wong TY, McIntosh R. Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. *Br Med Bull*. 2005;73-74:57-70.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature. The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1997;95:329-50.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:92-98.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Guideline for Ambulatory Blood Pressure Monitoring. II Guideline for Home Blood Pressure Monitoring. IV ABPM/II HBPM. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(suppl 2):1-18.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57:450-58.
- Foppa M, Duncan BB, Rohde LE. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:17.
- Silva CES. Análise crítica do ecocardiograma na hipertrofia ventricular esquerda. *Rev SOCESP*. 1994;4:361-68.
- Levy D, Savage DD, Garrison RJ, et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol*. 1987;59:956-60.
- Koren MJ, Devereaux RB, Casale PN. Relation of the left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;11:345-52.
- Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation*. 1987;75:126-33.
- Andersson O. Management of hypertension: clinical and hemodynamic studies with special reference to patients refractory to treatment. *Acta Med Scand Suppl*. 1977;617:1-62.
- Kannel WB, Dawber TR, Kaga A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience: the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33-50.
- Casale E, Paul N, Devereux RB, et al. Value of echocardiography measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med*. 1986;105:173-78.
- Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1992;13:82-88.

23. Vlachopoulos C, O'Rourke M. Genesis of the normal and abnormal pulse. *Curr Probl Cardiol.* 2000;25(5):303-67.
24. Burke GL, Arcilla RA, Culpepper WS, et al. Blood pressure and echocardiographic measures in children: the Bogalusa Heart Study. *Circulation.* 1987;75:106-14.
25. Perloff JK. The physiologic mechanisms of cardiac and vascular physical signs. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1(1):184-98.
26. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med.* 2004;351:2310-317.
27. Sharret AR, Hubbard LD, Cooper LS, et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 1999;150(3):263-70.
28. Lips DJ, deWindt LJ, van Kraaij DJ, et al. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur Heart J.* 2003;24:883-96.
29. Shigematsu Y, Hamada M, Mukai M, et al. Clinical evidence for an association between left ventricular geometric adaptation and extracardiac target organ damage in essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13:155-60.