



Hipertrofia ventricular izquierda después del trasplante renal: prevención y tratamiento

D. Hernández¹, J. Lacalzada², A. Barragán², I. Laynez², E. Salido³, Y. Barrios³ y A. Torres¹

¹Servicio de Nefrología. ²Servicio de Cardiología. ³Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal representa el tratamiento de elección en los pacientes con insuficiencia renal crónica, pero es preocupante la elevada morbi-mortalidad cardiovascular (30-50%) de esta población¹. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares² y puede contribuir a esta alta morbi-mortalidad tras el trasplante renal. En general, meses después de un implante disminuye la masa ventricular izquierda, pero en muchas ocasiones la HVI persiste, aún en pacientes normotensos. Esta complicación responde a un fenómeno biológico complejo y es probable que factores genéticos y otras condiciones inherentes al propio trasplante contribuyan a su persistencia. El sistema renina-angiotensina (SRA) y algunos de los polimorfismos genéticos de sus componentes participan activamente en la generación y mantenimiento de la HVI. El bloqueo de este eje fisiológico ha resultado ser muy eficaz para revertir el incremento de la masa ventricular, pero no se sabe con claridad si esto conlleva una disminución de la morbi-mortalidad en esta población. Por todo ello, el conocimiento de los mecanismos patogénicos de esta entidad, la importancia de su impacto clínico, las medidas de prevención y su tratamiento más óptimo, nos ayudarán sin duda a establecer estrategias terapéuticas encaminadas a paliar esta complicación en estos enfermos.

IMPORTANCIA Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

Aunque las complicaciones cardiovasculares han disminuidos en los últimos años en los pacientes con injerto renal, éstas representan aún el 30-50% de la

mortalidad global en la población con injerto renal. Más concretamente la tasa anual de mortalidad cardiovascular en estos enfermos es significativamente más alta que la esperada para individuos sanos de similar edad y sexo¹.

La HVI es un factor de riesgo vascular de primera magnitud en la población general y en el paciente urémico²⁻⁶. Cabría esperar que esto fuera extensivo al paciente portador de un injerto renal que deja la estela del ambiente urémico. En efecto, la HVI es un predictor independiente de mortalidad en esta población^{7,8}. Asimismo, un estudio reciente mostró que tras el primer año de trasplante renal la incidencia acumulativa de eventos cardíacos (episodios de disfunción ventricular, isquemia miocárdica o muerte de origen cardíaco) en relación con incrementos de la masa ventricular era de aproximadamente el 20%⁹. Con estas premisas es fácil entender la importancia que tiene la detección precoz de esta alteración tras el trasplante en aras de iniciar las medidas terapéuticas oportunas de esta entidad.

MECANISMOS PATOGENICOS. PAPEL DE LA INMUNOSUPRESIÓN

La HVI es en esencia una entidad histológica que responde a un proceso de remodelación adaptativo ante incrementos del trabajo cardíaco para minimizar y contrarrestar la sobrecarga de la pared ventricular. Básicamente, existen dos modelos de adaptación a los patrones de sobrecarga. Por un lado, ante sobrecargas de presión se produce mayor tensión intracavitaria durante la contracción ventricular que genera la disposición geométrica en paralelo de los sarcómeros o unidades contráctiles funcionales. Por otro lado, la sobrecarga de volumen, conduce al estiramiento en serie de las unidades contráctiles para incrementar el volumen sistólico según la ley de Starling^{10,11}. Son, en definitiva, procesos mal-adaptativos que se traducen clínicamente en dos patrones geométricos de crecimiento cardíaco: la HVI concéntrica (por sobrecarga de presión); y la excéntrica, principalmente por sobrecarga de volumen (fig.

Correspondencia: Dr. Domingo Hernández
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario de Canarias
Ofra, s/n.
38320 La Laguna (Tenerife)
E-mail: dhmarrero@hotmail.com

1). Ambas entidades disminuyen la reserva coronaria (menor densidad de capilares y menos capacidad vasodilatadora) e incrementan los requerimientos de oxígeno miocárdico produciendo muerte celular y fibrosis acelerada. La consecuencia clínica es un miocardio hipertrófico más sensible a la isquemia y más vulnerable a las arritmias ventriculares, disfunción ventricular y muerte súbita.

El SRA local puede jugar un papel decisivo en la respuesta hipertrófica del ventrículo izquierdo. Pequeños estiramientos del miocardiocito liberan la angiotensina II almacenada dentro de la célula, que actúa de forma autocrina sobre su receptor de membrana estimulando la síntesis proteica que interviene en el crecimiento celular¹². El resultado final es la hipertrofia de los miocardiocitos y la hiperplasia e hipertrofia de los fibroblastos. De hecho, el bloqueo farmacológico del SRA con antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARAs II) o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECAs) disminuye la masa ventricular, independientemente, del control tensional.

Tras el trasplante renal, es posible que la persistencia de la HVI sea el reflejo de la interacción entre los mecanismos aducidos más factores genéticos y otras condiciones inherentes al trasplante (inflamación, disfunción renal, HTA, etc.), incluida la terapia inmunosupresora (fig. 2). Los esteroides y los inhibidores de la calcineurina (IC) son candidatos al mantenimiento de la HVI post-trasplante a través

de sus acciones hipertensinógenas. Los primeros incrementan la reabsorción renal de sodio y agua, lo cual es un estímulo del crecimiento cardíaco, a la vez que incrementan la tensión arterial¹³. Al mismo tiempo, estas sustancias inducen una mayor expresión del gen de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) en células del músculo liso vascular y esto genera HTA e HVI¹⁴. En favor de estos hallazgos, la retirada de esteroides tras el trasplante renal se asocia a un descenso significativo de la tensión arterial¹⁵ y presumiblemente de la masa ventricular.

Por su parte, los IC estimulan también el SRA y es evidente que su administración en individuos sanos genera HTA^{16,17}, lo que contribuye al desarrollo de HVI. Sin embargo, trabajos experimentales vislumbran la posibilidad de que estas sustancias pudieran frenar o disminuir la HVI post-trasplante. La calcineurina representa una de las señales intracelulares involucradas en la síntesis proteica que conduce a la HVI ante estímulos de sobrecarga de presión y/o volumen. En consecuencia, la administración de IC (CsA o FK-506) pudiera potencialmente frenar el crecimiento ventricular¹⁸. En esta línea, la administración precoz de FK-506 a ratas sal-sensibles atenuaba el desarrollo de HVI pero no la aparición de fibrosis¹⁹. Esta observación junto a la excesiva dosis requerida para lograr dicho efecto han desestimado su uso para tal fin. En el futuro, es posible que el desarrollo de fármacos específicos para

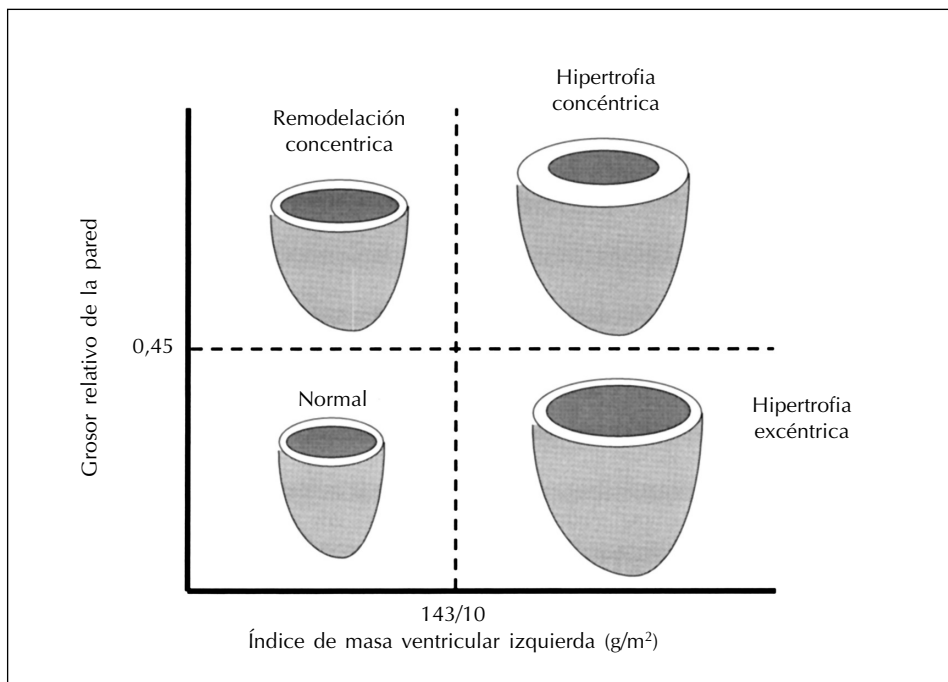


Fig. 1.—Patrones geométricos del ventrículo izquierdo en función del índice de masa ventricular izquierda y el grosor relativo de la pared ventricular. Los valores de 143 y 110 g/m² corresponden al límite normal del índice de masa ventricular izquierda para varones y mujeres, respectivamente.

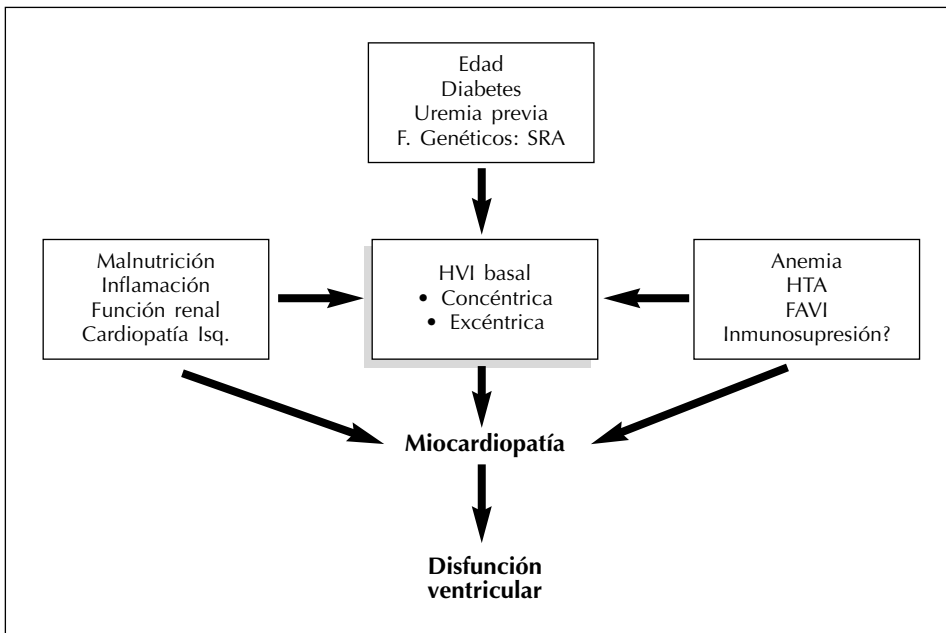


Fig. 2.—Mecanismos patogénicos hipotéticos del desarrollo de HVI y disfunción ventricular en el paciente con injerto renal.

inhibir la calcinerina cardíaca disminuya, verdaderamente, esta complicación.

La rapamicina es un potente inmunosupresor con capacidad antiproliferativa y antimigratoria, y existen datos preliminares que indican que esta sustancia pudiera atenuar la HVI ante sobrecargas de presión. El mecanismo pudiera descansar en la inhibición de la proteína mTOR, la cual controla la maquinaria intracelular de síntesis proteica ante estímulos de crecimiento. En esta dirección, la administración de rapamicina en el animal de experimentación sometido a sobrecargas de presión, suprimió en un 50% el crecimiento de las células miocárdicas con respecto al grupo control²⁰. Obviamente, esto no se ha confirmado en humanos, pero proporciona cierta esperanza a la hora de paliar esta complicación en la población trasplantada.

EVOLUCIÓN DE LA MASA VENTRICULAR POST-TRASPLANTE RENAL

La HVI es muy prevalente en los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada (40%)²¹ y se convierte en un fenómeno prácticamente universal en la población en diálisis (75-100%)²². Estudios parciales han observado que después del trasplante renal la masa ventricular izquierda puede disminuir progresivamente, pese al incremento de la tensión arterial. Esto denota el efecto benefi-

cioso de una óptima función renal sobre el crecimiento cardíaco^{23,24}. Otros estudios, por el contrario, no han observado tal evolución y la HVI persiste post-trasplante debido, quizá, a un manejo inapropiado de esta entidad en diálisis²⁵⁻²⁷. En cualquier caso, no es conocida la evolución global de la geometría ventricular en el enfermo urémico desde la etapa prediálisis hasta el post-trasplante tardío. Sin duda, el conocimiento de la historia natural de esta alteración ayudará a establecer estrategias terapéuticas desde etapas precoces de la insuficiencia renal en aras de minimizar la morbi-mortalidad cardiovascular tras el trasplante renal.

PAPEL DE LA DIABETES

Aproximadamente un 15-20% de los que reciben un injerto renal son diabéticos y una proporción variable (2-53%) pueden desarrollarla post-trasplante²⁸. Existe una miocardiopatía específica en relación con la diabetes que se traduce en un mayor crecimiento ventricular²⁹. En la población en diálisis también se ha observado que el número de pacientes con HVI entre los diabéticos es superior respecto a los no diabéticos^{6,30}.

Aunque no se conocen con claridad los mecanismos implicados, la hiperglucemia incrementa el calcio citosólico del miocardiocito que sirve de estímulo para iniciar la síntesis proteica intracelular

involucrada en el desarrollo de la HVI³¹. Al mismo tiempo, los productos finales de la glicosilación favorecen el desarrollo de fibrosis miocárdica a través de la formación de colágena III. En este línea, un estudio muy elegante demostró recientemente en el modelo animal que la inhibición de la síntesis de estos productos reduce significativamente la expresión de colágena III y el desarrollo de fibrosis miocárdica³². En el terreno clínico, el control estricto de la glucemia se ha asociado a una regresión de la masa ventricular en pacientes con diabetes tipo 2³³ y en enfermos con diabetes tipo 1 que han recibido un injerto de páncreas aislado³⁴. Por tanto, es muy posible que la prevención de la diabetes post-trasplante o la monitorización estrecha de la HbA1c no sólo mejore el estado vasculopático, sino también contribuya a optimizar la arquitectura miocárdica. Esta puede ser una de las razones de la mejor supervivencia que se vislumbra tras el trasplante reno-pancreático frente al renal aislado en diabéticos tipo 1, hecho éste que habrá que confirmar en futuros estudios.

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO DEL GEN DE LA ECA

Independientemente de otros factores, la influencia genética puede ser decisiva en el desarrollo y mantenimiento de la HVI. La angiotensina II estimula la hipertrofia del miocardiocito y el genotipo DD del polimorfismo (I/D) de la ECA se ha relacionado con concentraciones más elevadas de esta enzima y mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares, incluida la HVI³⁵⁻³⁷. Adicionalmente, el efecto de la angiotensina II sobre el miocardio pudiera ser más prominente ante estímulos hipertroficados. De hecho, deportistas de alto rendimiento físico con genotipo DD presentan mayor masa ventricular izquierda que aquellos con genotipo ID/II, a pesar de realizar una similar actividad deportiva³⁸. Los pacientes trasplantados no podían ser una excepción, y un estudio de nuestro grupo demostró que pacientes con genotipo DD desarrollaban más HVI al año del trasplante con respecto a aquellos con otros genotipos (ID/II), independientemente de otros factores de riesgo³⁹. En estos enfermos también se evidenció un alargamiento de los tiempos de llenado diastólico, debido a una mayor resistencia al llenado ventricular. Por tanto, este polimorfismo puede modular los cambios morfológicos y funcionales cardíacos durante la evolución post-trasplante, pero es desconocido si la presencia del genotipo DD se asocia a una mayor mortalidad.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La HVI es un factor de riesgo cardiovascular. Por tanto, la detección precoz de esta entidad desde etapas avanzadas de la insuficiencia renal y su seguimiento post-trasplante son algunas de las medidas preventivas de esta complicación. Actualmente existe consenso en que la ecocardiografía es la técnica no invasiva de mayor rendimiento en el diagnóstico y seguimiento de los cambios de masa ventricular⁴⁰. En pacientes con injerto renal no existen guías clínicas específicas para la detección y seguimiento de esta complicación. Sin embargo, dada la alta prevalencia de HVI en estos enfermos parece prudente realizar una ecocardiografía pretrasplante y un estudio a los 12-24 meses después del implante para individualizar el tratamiento de esta entidad.

Obviamente, el control de los factores de riesgo de HVI (sobrepeso, dosis esteroides, tensión arterial, etcétera), así como el cierre de la fístula arterio-venosa constituyen también medidas preventivas tras el trasplante renal⁴¹. Queda por confirmar si la participación específica de algunos inmunosupresores o el óptimo control metabólico en diabéticos juegan un importante papel para lograr tal objetivo.

La familia de los péptidos natriuréticos, principalmente el péptido natriurético cerebral (BNP), se ha relacionado con los cambios morfológicos y funcionales cardíacos, tanto en la población general como en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal^{42,43}. De hecho, la determinación del BNP en pacientes en diálisis ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad a la hora de identificar pacientes con HVI⁴³. Por tanto, la monitorización de este biomarcador en pacientes trasplantados pudiera representar una medida efectiva para detectar precozmente un crecimiento ventricular anómalo, aspecto éste que naturalmente necesita confirmación.

Como ocurre en la población general, el tratamiento de la tensión arterial, principalmente con fármacos que bloquean el SRA, constituye una de las medidas más eficaces para revertir la HVI. Meta-análisis previos han observado que este efecto es más intenso con el empleo de ARAs II o IECAs que con otros hipotensores^{44,45}. Adicionalmente, estos fármacos pueden lograr este objetivo, independientemente del control tensional, a través de inhibir las acciones tróficas de la angiotensina II sobre el miocardio. En esta línea, un estudio en humanos demostró que el bloqueo del receptor AT1 de la angiotensina II con losartán era capaz de disminuir la fibrosis miocárdica y, por tanto, la masa ventricular de pacientes hipertensos con HVI⁴⁶. En la población trasplantada, esta opción terapéutica ha sido utilizada con éxito para revertir el crecimiento cardíaco,

lo que pudiera conllevar una potencial mejoría del perfil cardiovascular. Un estudio prospectivo, controlado de nuestro grupo observó que la administración de 10 mg/día de lisinopril durante doce meses a portadores de injerto renal con HTA e HVI, disminuyó significativamente la masa ventricular frente al grupo placebo, ajustando para otros factores que influyen en el crecimiento ventricular⁴⁷. Asimismo, este efecto fue más intenso en pacientes portadores del genotipo DD del polimorfismo de la ECA con respecto a otros genotipos (ID/II). Varios trabajos posteriores, empleando IECAs o ARAs II, han confirmado estos hallazgos en pacientes con injerto renal⁴⁸⁻⁵⁰.

Finalmente, la aldosterona estimula la síntesis de colágena y la proliferación de fibroblastos miocárdicos, participando activamente en el remodelado miocárdico. La administración de antagonistas de esta sustancia (espironolactona) a pacientes con disfunción ventricular no sólo mejoró los parámetros de función cardíaca, sino que también disminuyó significativamente la masa ventricular y los niveles circulantes de procolágena tipo III⁵¹, hechos que han sido confirmados por otros autores. Futuros estudios aclararán, no obstante, si esto es extrapolable a otras entidades como el trasplante renal.

Con todo e independientemente de la actitud terapéutica tomada, queda por demostrar si la regresión de la HVI disminuye la morbi-mortalidad cardiovascular en estos pacientes de una manera similar a lo que se ha observado en la población general⁵².

BIBLIOGRAFÍA

- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 3): S112-S119, 1998.
- 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: 1561-1566, 1990.
- Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD: Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 36: 286-290, 1989.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 5: 2024-2031, 1995.
- London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, Metivier F, Adda H, Safar ME: Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 12: 2759-2767, 2001.
- Stack AG, Saran R: Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 40: 1202-1210, 2002.
- McGregor E, Jardine AG, Murray LS, Dargie HJ, Rodger RSC, Junor BJR, McMillan MA, Briggs JD: Pre-operative echocardiographic abnormalities and adverse outcome following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1499-1505, 1998.
- Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P: Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* 14: 462-468, 2003.
- Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J: Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 1084-1090, 2002.
- Amann K, Rychlik I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E: Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int* 54 (Supl. 68): S78-S85, 1998.
- Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN: Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 12: 1079-1084, 2001.
- Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S: Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes *in vitro*. *Cell* 75: 977-984, 1993.
- Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H: Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology* 141: 1901-1904, 2000.
- Fishel RS, Eisenberg S, Shai S-Y, Redden RA, Bernstein KE, Berk BC: Glucocorticoids induce angiotensin-converting enzyme expression in vascular smooth muscle. *Hypertension* 25: 343-349, 1995.
- Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hené R, Oppenheimer F, Ekberg H: Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 70: 1352-1359, 2000.
- Lee DBN: Cyclosporine and the renin-angiotensin axis. *Kidney Int* 52: 248-260, 1997.
- Klein IHHT, Abrahams A, Van Ede T, Hené RJ, Koomans HA, Ligtienberg G: Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. *Transplantation* 73: 732-736, 2002.
- Molkentin JD: Calcineurin and beyond cardiac hypertrophic signaling. *Circ Res* 87: 731-738, 2000.
- Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K, Nishikawa N, Yamamoto H, Kondo H, Ono K, Otsu K, Kuzuya T, Miwa T, Takeda H, Miyamoto E, Hori M: Calcineurin inhibitor attenuates left ventricular hypertrophy, leading to prevention of heart failure in hypertensive rats. *Circulation* 102: 2269-2275, 2000.
- Shioi T, McMullen JR, Tarnavski O, Converso K, Sherwood MC, Manning WJ, Izumo S: Rapamycin attenuates load-induced cardiac hypertrophy in mice. *Circulation* 107: 1664-1670, 2003.
- Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M: Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 27: 347-354, 1996.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE: Clinical and echocardiography disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 47: 186-192, 1995.
- Rigatto C, Foley RN, Kent GM, Guttmann R, Parfrey PS: Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation* 70: 570-575, 2000.
- Ferreira SRC, Moisés VA, Tavares A, Pacheco-Silva A: Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1-year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile. *Transplantation* 74: 1580-1587, 2002.
- Hüting J: Course of left ventricular hypertrophy and function in end-stage renal disease after transplantation. *Am J Cardiol* 70: 1481-1484, 1992.

26. Lipkin GW, Tucker B, Giles M, Raine AE: Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in cyclosporine- and non-cyclosporine treated renal transplant recipients. *J Hypertens* 11: 439-442, 1993.
27. De Lima JG, Vieira MLC, Viviani LF, Medeiros CJ, Ianhez LE, Kopel L, De Andrade JL, Krueger EM, Lage SG: Long-term impact of renal transplantation on carotid artery properties and on ventricular hypertrophy in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 17: 645-651, 2002.
28. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, Van der Woude FJ, Wheeler DC: New-onset diabetes after advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circ Res* 92: 785-792, 2003.
29. Zarich SW, Nesto RW: Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 118: 1000-1012, 1989.
30. Foley RN, Culleton BE, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia* 40:1307-1312, 1997.
31. Barbagallo M, Gupta R, Resnick L: Cellular ions in NIDDM: relation of calcium to hyperglycemia and cardiac mass. *Diabetes Care* 19: 1393-1398, 1996.
32. Candido R, Forbes JM, Thomas MC, Thallas V, Dean RG, Burns WC, Tikellis C, Ritchie RH, Twigg SM, Cooper ME, Burrell LM: A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circ Res* 92: 785-792, 2003.
33. Felicio JS, Ferreira SR, Plavnik FL, Moisés V, Kohlmann O, Ribeiro AB, Zanella MT: Effect of blood glucose on left ventricular mass in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 13: 1149-1154, 2000.
34. Copelli A, Giannarelli R, Mariotti R, Rondinini L, Fossati N, Vistoli F, Aragona M, Rizzo G, Boggi U, Mosca F, Del Prato S, Marchetti P: Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular risk factors and cardiac function in type 1 diabetic patients. *Transplantation* 76: 974-976, 2003.
35. Cambien F, Poirier O, Lecerc F, Evans A, Cambou J-P, Arveiler D, Luc G, Bard J-M, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359: 641-644, 1992.
36. Schunkert H, Hense H-W, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GAJ: Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 330: 1634-1638, 1994.
37. Marian AJ, Yu Q-T, Workman R, Greve G, Roberts R: Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 342: 1085-1086, 1993.
38. Hernández D, De la Rosa A, Barragán A, Barrios Y, Salido E, Torres A, Martín B, Laynez I, Duque A, De Vera A, Lorenzo V, González A: The ACE/DD genotype is associated with the extent of exercise-induced left ventricular growth in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 42: 527-532, 2003.
39. Hernández D, Lacalzada J, Rufino M, Torres A, Martín N, Barragán A, Macía M, Bonis E, Lorenzo V, Rodríguez A, González-Posada JM, Salido E: Prediction of left ventricular mass changes after renal transplantation by polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene. *Kidney Int* 51: 1205-1211, 1997.
40. Devereux RB, Koren MJ, De Simone G, Okin PM, Kligfield P: Methods for detection of left ventricular hypertrophy: application to hypertensive heart disease. *Eur Heart J* 14 (Supl. D): 8-15, 1993.
41. Unger P, Wissing KM, De Pauw L, Neubauer J, Van de Borne P: Reduction of left ventricular diameter and mass after surgical arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients. *Transplantation* 74: 73-79, 2002.
42. Sakata Y, Yamamoto K, Masuyama T, Mano T, Nishikawa N, Kuzuya T, Miwa T, Hori M: Ventricular production of natriuretic peptides and ventricular structural remodeling in hypertensive heart failure. *J Hypertens* 19: 1905-1912, 2001.
43. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Benedetto FA, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giaccone G, Bellanuova I, Stancanelli B, Malatino LS: Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 59: 1559-1566, 2001.
44. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 5: 95-110, 1992.
45. Kingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieler RE: A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 115: 41-46, 2003.
46. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Ubago JLM: Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 105: 2512-2517, 2002.
47. Hernández D, Lacalzada J, Salido E, Linares J, Barragán A, Lorenzo V, Higuera L, Martín B, Rodríguez A, Laynez I, González-Posada JM, Torres A: Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation. Role of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism. *Kidney Int* 58: 889-897, 2000.
48. Klingbeil AU, Müller HJ, Delles C, Fleischmann E, Schmieler RE: Regression of left ventricular hypertrophy by AT1 receptor blockade in renal transplant recipients. *Am J Hypertens* 13: 1295-1300, 2000.
49. Midtvedt K, Ihlen H, Harmann A, Bryde P, Bjerkely BL, Foss A, Fauchald P, Holdaas H: Reduction of left ventricular mass by lisinopril and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients: a prospective randomized double-blind study. *Transplantation* 72: 107-111, 2001.
50. Opie LH, Hauss M, Commerford PJ, Levetan B, Moore K, Brink J: Antihypertensive effects of angiotensin converting enzyme inhibition by lisinopril in post-transplant patients. *Am J Hypertens* 15: 911-916, 2002.
51. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Matsui T, Kinoshita M: Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 37: 1228-1233, 2001.
52. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, De Simone G, Devereux RB, Porcellati C: Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 16: 895-899, 2003.