

Fibrosi interstiziale miocardica e disfunzione diastolica nella cardiomiopatia ipertrofica

Raffaella Lombardi, Sandro Betocchi, Alessandra Cacace, Maria Angela Losi, Massimo Chiariello

Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Key words:
Collagen; Diastolic dysfunction; Hypertrophic cardiomyopathy.

Hypertrophic cardiomyopathy is an autosomal dominant disease characterized by asymmetrical left ventricular hypertrophy, myocyte disarray, interstitial fibrosis, and small vessel disease. More than 100 mutations in 10 genes, all encoding for sarcomeric proteins, have been identified as responsible for this disease. While the etiology of hypertrophic cardiomyopathy has been extensively elucidated, its pathogenesis is not completely understood. Mutated proteins are incorporated in the sarcomere and impair myocyte contractility. This probably triggers the compensatory local release of trophic factors, which influence the development of the typical anatomical features of the disease. Modifying genes or the effect of environmental or local factors is likely to play a role.

Interstitial fibrosis is a morphological characteristic of hypertrophic cardiomyopathy and, increasing chamber stiffness, is an important determinant of diastolic dysfunction. Studies on transgenic animals with hypertrophic cardiomyopathy emphasize the role of interstitial fibrosis in this disease. Recently our group has shown that collagen turnover, evaluated through serum markers of collagen metabolism, is more active in patients with hypertrophic cardiomyopathy than in normal subjects and that patients with passive diastolic dysfunction accumulate collagen I. These studies are potentially relevant as they allow to assess the effects of therapy with cardioreparatory drugs.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (8): 645-650)

© 2003 CEPI Srl

Premio Giovani Ricercatori, SIC 2002.

Ricevuto il 5 febbraio 2003; nuova stesura l'8 luglio 2003; accettato il 9 luglio 2003.

Per la corrispondenza:

Prof. Sandro Betocchi

Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche Università degli Studi "Federico II" Via S. Pansini, 5 80131 Napoli E-mail: sandro.betocchi@unina.it

Eziologia

La cardiomiopatia ipertrofica è un'affezione primitiva del miocardio, caratterizzata da ipertrofia asimmetrica del ventricolo sinistro in assenza di malattie cardiovascolari o sistemiche (stenosi aortica, ipertensione arteriosa, ecc.) capaci di determinare un sovraccarico emodinamico sufficiente ad indurre ipertrofia¹. Nella maggior parte dei casi, la cardiomiopatia ipertrofica è trasmessa geneticamente come tratto autosomico dominante, con espressività variabile e penetranza incompleta. Gli studi di genetica molecolare fino ad oggi condotti hanno identificato, quali responsabili della malattia, più di 100 mutazioni, a carico di 10 geni, tutti codificanti per proteine sarcomeriche (contrattili, strutturali o regolatrici)². I geni più frequentemente implicati sono quelli codificanti per la catena pesante della β -miosina, la proteina C legante la miosina e la troponina T, che da soli spiegano circa i tre quarti dei casi di cardiomiopatia ipertrofica².

Patogenesi

Mentre l'eziologia della cardiomiopatia ipertrofica è relativamente conosciuta, la

sua patogenesi non è stata ancora sufficientemente delucidata. L'ipotesi più probabile è quella secondo cui la proteina mutata viene inglobata all'interno del sarcomero ed interferisce con la normale funzione della proteina "wild type" (dominanza negativa)³; l'anomalia della funzione contrattile che ne deriva induce una risposta compensatoria che è alla base delle tipiche alterazioni morfologiche di questa malattia: ipertrofia e disorganizzazione delle fibre muscolari cardiache (disarray), fibrosi interstiziale e malattia dei piccoli vasi⁴. È stato dimostrato che alcune mutazioni (catena pesante della β -miosina e troponina T)^{5,6} determinano ipocontrattilità del cardiomiocita; questa ipocontrattilità e le anomale trazioni a cui i cardiomiociti sono sottoposti a causa della disorganizzazione spaziale e dell'asimmetrica distribuzione dell'ipertrofia, determinano incremento dello stress cellulare. Ciò, molto probabilmente induce il rilascio locale di citochine e fattori di crescita (come fattore di necrosi tumorale- α , endotelina 1, insulin-like growth factor-1, transforming growth factor- β_1) che condizionano sia lo sviluppo di ipertrofia che la fibrosi interstiziale^{4,7-9} (Fig. 1). Si può pensare allo sviluppo dell'ipertrofia e della fi-

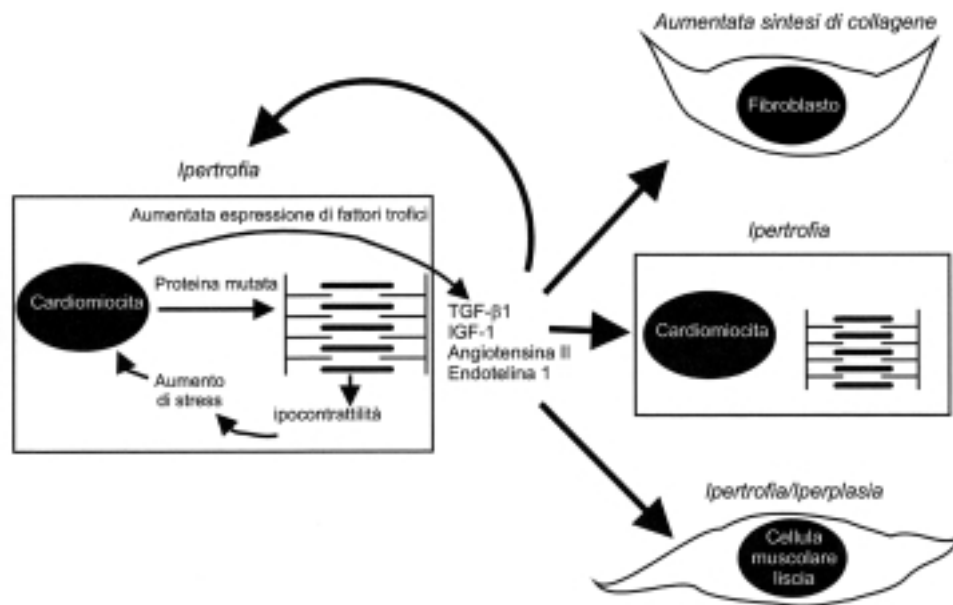


Figura 1. Ipotesi patogenetica delle caratteristiche morfologiche della cardiomiopatia ipertrofica. La proteina mutata, inglobata nel sarcomero, provoca ipococontrattilità sarcomerica, che indurrebbe, come risposta compensatoria, il rilascio locale di fattori trofici i quali, a loro volta, influenzerebbero le cellule circostanti causando: ipertrofia dei cardiomiociti, iperplasia delle cellule muscolari lisce dei vasi intramurali ed attivazione dei fibroblasti con conseguente fibrosi interstiziale. IGF-1 = insulin-like growth factor-1; TGF- β_1 = transforming growth factor- β_1 .

broso nella cardiomiopatia ipertrofica come ad un meccanismo di compenso all'alterazione contrattile locale, così come l'ipertrofia secondaria (stenosi aortica, ipertensione arteriosa) lo è ad un'alterazione contrattile globale. Infatti, è stato dimostrato che nella cardiomiopatia ipertrofica si verifica una up-regulation di alcuni indicatori espressi anche nell'ipertrofia secondaria (α -actina, isoforma della catena leggera di miosina e peptide natriuretico cerebrale), suggerendo un percorso patogenetico comune tra l'ipertrofia primitiva della cardiomiopatia ipertrofica e le forme di ipertrofia secondaria^{10,11}.

L'osservazione di differenti gradi di ipertrofia e di diverse manifestazioni cliniche in pazienti con la stessa mutazione (anche appartenenti alla stessa famiglia) suggerisce che la mutazione genetica a carico dei geni per proteine del sarcomero non può essere, da sola, responsabile del quadro clinico e morfologico e che, verosimilmente, sono coinvolti fattori ambientali e locali, nonché geni modificatori². Infatti, è stato dimostrato che il polimorfismo del gene per l'enzima di conversione dell'angiotensina è un potenziale modificatore del fenotipo nella cardiomiopatia ipertrofica: il genotipo DD si associa ad ipertrofia più severa e ad un maggior rischio di morte improvvisa^{12,13}. Varianti genetiche dell'endotelina-1 e del fattore di necrosi tumorale- α sono altri potenziali modificatori del fenotipo nella cardiomiopatia ipertrofica¹⁴.

Disfunzione diastolica nella cardiomiopatia ipertrofica

La disfunzione diastolica è l'alterazione fisiopatologica fondamentale della cardiomiopatia ipertrofica,

mentre la funzione sistolica risulta normale o addirittura "supernormale". Nella cardiomiopatia ipertrofica tutte le fasi della diastole sono alterate. Le fasi precoci, attive della diastole (rilasciamento isovolumetrico e riempimento rapido) sono prolungate, prevalentemente a causa delle anomalie della cinetica del calcio¹⁵, dell'asinergia e dell'asincronia con cui le diverse regioni della parete ventricolare si rilasciano¹⁶. Ipertrofia ed alterazioni dell'architettura tissutale (disarray dei miociti e fibrosi interstiziale) causano aumento della rigidità e, di conseguenza, delle pressioni di riempimento ventricolare, compromettendo dunque la fase passiva della diastole. La relazione tra entità dell'ipertrofia e disfunzione diastolica non è chiara, infatti, può esservi disfunzione diastolica anche in presenza di minima ipertrofia¹⁷.

Metodi non invasivi di valutazione della funzione diastolica

L'ecocardiografia, soprattutto Doppler, consente di studiare tutte le fasi della diastole. Dal flusso trasmitralico (che esprime l'andamento del flusso durante il riempimento ventricolare), gli indici più comunemente utilizzati sono: il picco di velocità di riempimento rapido (E), il picco di velocità di riempimento tardivo durante la contrazione atriale (A), il loro rapporto (E/A), la decelerazione dell'onda E e la durata dell'onda A. Dal flusso venoso polmonare (che rispecchia le modalità di riempimento atriale sinistro) vengono misurati: i picchi di velocità del flusso sistolico (S), del flusso diastolico (D) e del flusso retrogrado durante la contrazione atriale, il rapporto S/D e la durata del flusso retrogrado.

Più utile è lo studio combinato dei flussi transmitralico e venoso polmonare, che fornisce informazioni più dettagliate sulla funzione diastolica ventricolare sinistra. Tale approccio permette di distinguere quattro pattern di riempimento ventricolare: normale, da alterato rilasciamento, pseudonormale e restrittivo; per semplificare, i primi due pattern si possono considerare indicativi di pressioni telediastoliche normali o poco elevate, mentre gli altri due si associano ad aumentate pressioni.

Un valido indice per lo studio della fase passiva della diastole (che risente della ridotta compliance da aumento della fibrosi interstiziale) è la differenza tra la durata dell'onda A anterograda transmitralica e la durata del flusso retrogrado venoso polmonare (A-Ar). Tali flussi si generano durante la contrazione atriale, per cui sono influenzati dalla sola distensibilità ventricolare. Una durata del flusso retrogrado maggiore di quella della A anterograda (e quindi una differenza A-Ar negativa) indica che esiste un impedimento al riempimento ventricolare (aumentata pressione telediastolica ventricolare sinistra) per cui aumenta l'entità del "reflusso" di sangue nelle vene polmonari. La differenza A-Ar si è dimostrata un ottimo indice per la valutazione della disfunzione diastolica nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, nei quali risulta correlata con la pressione di riempimento telediastolico ventricolare sinistro misurata invasivamente¹⁸.

La meccanica diastolica è stata a lungo studiata anche con angiografia radionuclidica: tale tecnica è affidabile nello studio della fase di riempimento rapido (mediante il calcolo della massima velocità di riempimento), anche se, come tutte le tecniche non invasive, è molto sensibile alle variazioni delle pressioni di riempimento. Per motivi tecnici, non pertinenti con questa trattazione, la fase diastolica passiva non può essere studiata mediante angiografia radionuclidica.

Fibrosi interstiziale nella cardiomiopatia ipertrofica

La fibrosi miocardica è una caratteristica morfologica della cardiomiopatia ipertrofica: tipicamente, allo studio istologico, si osserva un aumento della fibrosi interstiziale a cui si associano zone di fibrosi riparativa (conseguente a danno miocitario, il più delle volte di tipo ischemico); quest'ultima può essere tanto estesa da produrre cicatrici visibili anche ad occhio nudo^{1,19}.

Shirani et al.²⁰, in uno studio effettuato su cuori da reperti autoptici, hanno evidenziato che in bambini e giovani adulti con cardiomiopatia ipertrofica e morte improvvisa (dunque non in fase dilatativa) la quota di collagene interstiziale era 8 volte maggiore rispetto ai soggetti normali e 3 volte maggiore rispetto ai soggetti con ipertensione arteriosa, malattia in cui sono stati ampiamente dimostrati la presenza ed il ruolo della fibrosi interstiziale²¹. Inoltre questi autori hanno dimostrato che il contenuto di collagene della matrice tende ad au-

mentare nel corso dell'accrescimento. Questo lavoro fornisce due importanti informazioni: la fibrosi interstiziale è quantitativamente rilevante nella cardiomiopatia ipertrofica e tende ad aumentare nel corso degli anni.

In un simile lavoro di tipo morfologico, Varnava et al.²² hanno dimostrato che l'entità dell'ipertrofia ventricolare sinistra (valutata sia come peso del cuore intero che come massimo spessore parietale) era correlata alla severità della fibrosi e del disarray; essi, inoltre hanno dimostrato che, mentre il disarray era presente nei più giovani e tendeva a ridursi con gli anni, la fibrosi interstiziale aumentava con l'età. Per tale motivo, questi autori hanno ipotizzato che il disarray è la risposta primitiva al gene mutato e che ipertrofia e fibrosi sono risposte secondarie, poiché si verificano più tardivamente.

Nella cardiomiopatia ipertrofica la fibrosi interstiziale, causando aumento della rigidità di camera, provoca disfunzione diastolica passiva, che rappresenta un importante determinante di ridotta tolleranza all'esercizio in questi pazienti²³.

Recentemente Marian ed il suo gruppo²⁴ hanno pubblicato alcuni studi sul ruolo della fibrosi interstiziale in animali transgenici con cardiomiopatia ipertrofica. Hanno dimostrato che il trattamento con un antagonista dei recettori dell'angiotensina II (losartan) in un modello murino di cardiomiopatia ipertrofica causa la riduzione dell'espressione di transforming growth factor- β_1 (un noto mediatore degli effetti profibrotici dell'angiotensina II)²⁵ e la regressione della fibrosi miocardica. Inoltre, gli stessi autori hanno dimostrato, nel coniglio con cardiomiopatia ipertrofica, che il trattamento con simvastatina (una statina che interferisce con gli effetti cellulari dell'angiotensina II) induce regressione dell'ipertrofia e della fibrosi miocardica migliorando la funzione diastolica passiva, valutata mediante la differenza A-Ar²⁶. Dati recenti dello stesso gruppo, presentati al 51° Congresso dell'American College of Cardiology, mostrano che il trattamento con spironolattone causa la riduzione della fibrosi e del disarray nel topo con cardiomiopatia ipertrofica. Questi lavori, oltre a supportare l'ipotesi che la fibrosi interstiziale miocardica è secondaria, suggeriscono che questi farmaci potrebbero rappresentare una nuova opzione terapeutica per il trattamento e la prevenzione dell'ipertrofia, della fibrosi interstiziale e della disfunzione diastolica nella cardiomiopatia ipertrofica.

Nei pazienti con ipertrofia secondaria da ipertensione arteriosa è stata dimostrata in modo convincente la regressione della fibrosi interstiziale mediante farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone²⁷⁻³². Fino ad oggi, non esistono studi simili in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica. La prima difficoltà da affrontare per tali studi nell'uomo è la necessità di identificare un metodo attendibile e non invasivo per la valutazione della fibrosi miocardica. Sebbene l'esame microscopico delle biopsie cardiache sia il metodo più preciso per documentare e misurare la fi-

brosi miocardica, questo approccio non può certo essere utilizzato facilmente, soprattutto se si tiene conto del fatto che, per monitorizzare la risposta ad un'eventuale terapia, sarebbero necessarie valutazioni ripetute nel tempo. Un metodo che è stato utilizzato ultimamente è la risonanza magnetica nucleare con gadolinio^{33,34}. Recentemente Moon et al.³⁴ hanno dimostrato che nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica la risonanza magnetica nucleare mostra rinforzo del segnale con gadolinio, con pattern confluyente o diffuso. Essi hanno dimostrato, inoltre, che i pazienti con pattern diffuso presentano una maggiore incidenza di fattori di rischio per morte improvvisa rispetto a quelli con pattern confluyente; questi ultimi, invece, vanno incontro con maggiore probabilità a dilatazione ventricolare sinistra progressiva e scompenso cardiaco congestizio.

Tuttavia, la risonanza magnetica nucleare con gadolinio non permette di discriminare tra fibrosi interstiziale e disarray delle fibre miocardiche per cui le correlazioni tra fibrosi e prognosi non sono del tutto chiare.

Il nostro gruppo sta studiando, per la prima volta nell'uomo, il metabolismo del collagene nella cardiomiopatia ipertrofica. Per la valutazione del turnover del collagene abbiamo utilizzato un metodo non invasivo basato sul dosaggio dei livelli sierici di due peptidi rilasciati durante la sintesi del collagene di tipo I e III: propeptide carbossiterminale del procollagene I (PICP) e propeptide aminoterminale del procollagene III (PIIINP); di un peptide rilasciato durante la degradazione del collagene di tipo I: telopeptide carbossiterminale del collagene I (ICTP); e degli enzimi implicati nella degradazione del collagene: metalloproteinasi della matrice 1 (MMP-1 o collagenasi) ed inibitore tissutale della MMP-1 (TIMP-1).

PICP e PIIINP vengono rimossi dal procollagene rispettivamente di tipo I e III, prima dell'assemblaggio

nelle fibre di collagene mature. La degradazione del collagene avviene ad opera della MMP-1. Dalla degradazione del collagene di tipo I si libera nel sangue ICTP. La MMP-1 viene inibita dal TIMP-1, che legandola forma con essa un complesso inattivo^{35,36} (Fig. 2).

Questo metodo biochimico è stato già usato nell'ipertensione arteriosa e nello scompenso cardiaco da altri gruppi che hanno dimostrato che i marker sierici del metabolismo del collagene ben correlano con il contenuto miocardico di collagene valutato mediante biopsie e con i segni ecocardiografici di disfunzione diastolica^{27-31,37,38}.

Il nostro gruppo^{39,40} ha dimostrato che, nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, il turnover del collagene è attivato rispetto ai soggetti normali di pari età e sesso. I pazienti con disfunzione diastolica (identificati da una differenza A-Ar negativa, che indica un'elevata pressione telediastolica ventricolare sinistra nella cardiomiopatia ipertrofica)¹⁸ presentano livelli più elevati di PICP (indice di sintesi del collagene I) e di ICTP (indice di degradazione del collagene I). Tuttavia, in questi pazienti anche la differenza molare (PICP-ICTP) è più elevata, suggerendo che la degradazione, seppure aumentata, non è sufficiente ad equilibrare l'eccesso di sintesi; inoltre, nei pazienti con disfunzione diastolica passiva l'attività della collagenasi (MMP-1) risulta soppressa. Questo alterato metabolismo causa accumulo di collagene I, che è in ultima analisi responsabile di disfunzione diastolica passiva.

L'ostruzione al tratto di efflusso ventricolare sinistro comporta un aumento di pressione, e dunque di stress per il ventricolo sinistro. Sarebbe dunque ipotizzabile un conseguente aumento della fibrosi interstiziale nei pazienti ostruttivi. I nostri dati, tuttavia, non mostrano correlazione tra marker sierici del metabolismo del collagene ed ostruzione. Ciò suggerisce che il gra-

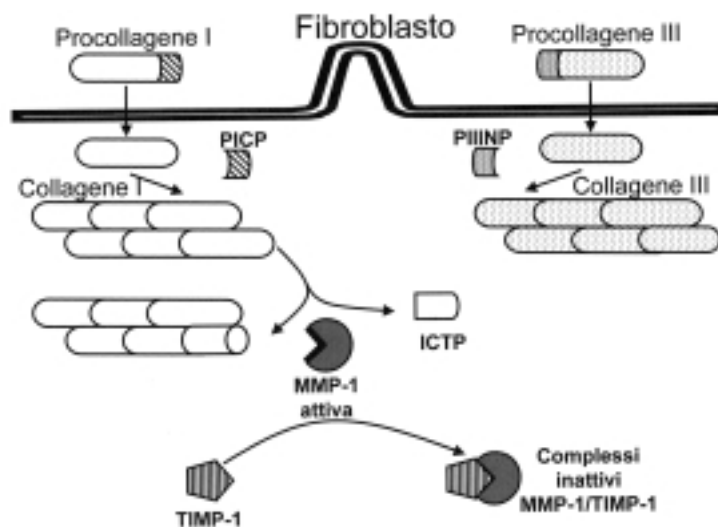


Figura 2. Sintesi e degradazione del collagene. Dal procollagene di tipo I e III si liberano, rispettivamente, il propeptide carbossiterminale (PICP) ed il propeptide aminoterminale (PIIINP), e le molecole residue si aggregano a formare il collagene I e III. Dalla degradazione del collagene I da parte della metalloproteinasi di matrice-1 (MMP-1) si libera il telopeptide carbossiterminale (ICTP). L'azione della MMP-1 viene inibita dall'inibitore tissutale della MMP-1 (TIMP-1) che lega tale enzima in un complesso inattivo.

diente a livello del tratto di efflusso, a causa della sua natura dinamica, non è in grado di indurre un sovraccarico emodinamico stabile tale da provocare l'attivazione della sintesi di collagene come accade nell'ipertrofia secondaria ad ipertensione arteriosa o stenosi aortica^{21,27-31,41}.

I nostri studi sono tuttavia preliminari, e non permettono di evidenziare chiare correlazioni tra fibrosi, stato clinico e prognosi in questi pazienti con cardiomiopatia ipertrofica.

L'esaltato metabolismo del collagene da noi dimostrato, fa ipotizzare che in futuro sia possibile, pur in assenza di studi nell'uomo in questa cardiomiopatia, un trattamento "eziologico" della disfunzione diastolica passiva, mediante farmaci capaci di modulare la fibrosi interstiziale.

Riassunto

La cardiomiopatia ipertrofica è una malattia autosomica dominante, caratterizzata da ipertrofia asimmetrica del ventricolo sinistro, disorganizzazione spaziale dei cardiomiociti, fibrosi interstiziale e malattia dei piccoli vasi. Sono state identificate più di 100 mutazioni a carico di 10 geni codificanti per proteine sarcomeriche. Mentre l'eziologia della malattia è relativamente conosciuta, la sua patogenesi non è stata ancora sufficientemente delucidata. La proteina mutata viene inglobata nel sarcomero, interferendo con la sua funzione; ne deriva, come risposta compensatoria, il rilascio locale di fattori trofici che influenzano lo sviluppo delle tipiche alterazioni morfologiche della malattia. Oltre al gene responsabile, anche fattori ambientali e locali, nonché geni modificatori sono coinvolti nello sviluppo del fenotipo.

La fibrosi miocardica è una caratteristica morfologica della cardiomiopatia ipertrofica che, aumentando la rigidità di camera, causa disfunzione diastolica. Studi in animali transgenici con cardiomiopatia ipertrofica enfatizzano il ruolo della fibrosi interstiziale. Recentemente, il nostro gruppo ha dimostrato che nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica il turnover del collagene stimato mediante marker sierici è più attivo rispetto ai soggetti normali e che i pazienti con disfunzione diastolica passiva tendono ad accumulare collagene I. Tali studi sono rilevanti poiché offrono la possibilità di monitorizzare gli effetti di un'eventuale terapia con farmaci cardioprotettori.

Parole chiave: Cardiomiopatia ipertrofica; Collagene; Disfunzione diastolica.

Bibliografia

1. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: interrelations of clinical

- manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med* 1987; 316: 780-844.
2. Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 655-70.
3. Watkins H, Seidman CE, Seidman JG, Feng HS, Sweeney HL. Expression and functional assessment of a truncated cardiac troponin T that causes hypertrophic cardiomyopathy. Evidence of a dominant negative action. *J Clin Invest* 1996; 98: 2456-61.
4. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000; 355: 58-60.
5. Cuda G, Fananapazir L, Zhu WS, Sellers JR, Epstein ND. Skeletal muscle expression and abnormal function of beta-myosin in hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1993; 91: 2861-5.
6. Marian AJ, Zhao G, Seta Y, Roberts R, Yu QT. Expression of a mutant (Arg92 Gln) human cardiac troponin T, known to cause hypertrophic cardiomyopathy, impairs adult cardiac myocyte contractility. *Circ Res* 1997; 81: 76-85.
7. Nagueh S, Stetson SJ, Lakkis NM, et al. Decreased expression of tumor necrosis factor- α and regression of hypertrophy after non-surgical septal reduction therapy for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 1844-50.
8. Hasegawa K, Fujiwara H, Koshiji M, et al. Endothelin-1 and its receptor in hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension* 1996; 27: 259-64.
9. Li RK, Li G, Mickle DA, et al. Overexpression of transforming growth factor- β_1 and insulin-like growth factor-I in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 874-81.
10. Briguori C, Betocchi S, Manganelli F, et al. Determinants and clinical significance of natriuretic peptides in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22: 1328-36.
11. Lim DS, Roberts R, Marian AJ. Expression profiling of cardiac genes in human hypertrophic cardiomyopathy: insight into the pathogenesis of phenotypes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1175-80.
12. Lechin M, Quinones MA, Omran A, et al. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 1808-12.
13. Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993; 342: 1085-6.
14. Patel R, Lim DS, Reddy D, et al. Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 2369-77.
15. Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, et al. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy; effect on active force generation during systole. *J Clin Invest* 1991; 87: 1023-31.
16. Betocchi S, Hess OM, Losi MA, Nonogi H, Krayenbuehl HP. Regional left ventricular mechanics in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88: 2206-19.
17. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 808-13.
18. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 254-61.
19. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Hamashima Y,

- Kaway C. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986; 55: 575-81.
20. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 36-44.
 21. Pardo-Mindan JF, Panizo A. Alterations in the extracellular matrix of the myocardium in essential hypertension. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl J): 12-4.
 22. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart* 2000; 84: 476-82.
 23. Briguori C, Betocchi S, Romano M, et al. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy depends on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 1999; 84: 309-15.
 24. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 789-91.
 25. Kawano H, Do YS, Kawano Y, et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation* 2000; 101: 1130-7.
 26. Patel R, Nagueh SF, Tsybouleva N, et al. Simvastatin induces regression of cardiac hypertrophy and fibrosis and improves cardiac function in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 317-24.
 27. Diez J, Laviades C, Mayor G, et al. Increased serum concentration of procollagen peptides in essential hypertension. Relation to cardiac alterations. *Circulation* 1995; 91: 1450-6.
 28. Laviades C, Varo N, Fernandez J, et al. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 535-8.
 29. Diez J, Querejeta R, Lopez B, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002; 105: 2512-7.
 30. Querejeta R, Varo N, Lopez B, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of collagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1729-35.
 31. Lopez B, Querejeta R, Varo N, et al. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 286-91.
 32. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 102: 1388-93.
 33. Wilson JM, Villareal RP, Hariharan R, Massumi A, Muthupillai R, Flamm SD. Magnetic resonance imaging of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J* 2002; 29: 176-80.
 34. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1561-7.
 35. Diez J, Laviades C. Monitoring fibrillar collagen turnover in hypertensive heart disease. Review. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 202-5.
 36. Li YY, McTiernan CF, Feldman AM. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 214-24.
 37. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). RALES Investigators. *Circulation* 2000; 102: 2700-6.
 38. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 30-4.
 39. Lombardi R, Betocchi S, Losi MA, et al. Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, in press.
 40. Lombardi R, Aversa M, Losi MA, et al. Myocardial collagen turnover affects diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. (abstr) *Circulation* 2002; 106: II-711.
 41. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation* 1989; 79: 744-55.