

L'insufficienza cardiaca nella cardiopatia ipertensiva

Paolo Verdecchia

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Ospedale R. Silvestrini, Perugia

Key words:

Arterial hypertension;
Heart failure;
Echocardiography;
Fractional shortening;
Left ventricular hypertrophy.

Elevated blood pressure and left ventricular hypertrophy are powerful independent predictors of heart failure. In hypertension, left ventricular hypertrophy at electrocardiography doubles the risk of heart failure. The individual absolute risk of heart failure, however, remains quite low in the absence of myocardial infarction, valvular heart disease and diabetes. For example, in a 60-year-old asymptomatic man with systolic blood pressure 160 mmHg, the risk of developing heart failure is 0.37% per year in the absence of left ventricular hypertrophy and 0.90% per year in the presence of hypertrophy. If ischemic heart disease, valvular heart disease and diabetes coexist in the same subject, the risk of heart failure rises to 5.1% and 9.5% in the absence and presence of left ventricular hypertrophy, respectively. Several mechanisms may explain the increased risk of heart failure in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. Among these, increased collagen deposition in the interstitial space among myocytes could lead to impaired diffusion of oxygen and other substances towards hypertrophied myocytes, whose metabolic demand is increased. Left ventricular hypertrophy increases the risk of heart failure both at normal (diastolic) and low cardiac output. There is an inverse association between left ventricular mass and velocity of diastolic relaxation. Early diagnosis of left ventricular hypertrophy through electrocardiography or echocardiography and aggressive treatment of patients with hypertrophy are probably the best ways to prevent heart failure associated with hypertension. Controlled intervention studies clearly showed that treatment of hypertension reduces the occurrence of heart failure by 25-50%, particularly in the elderly with isolated systolic hypertension. In a sizable proportion (about 20%) of asymptomatic patients with hypertension, left ventricular systolic performance estimated by echocardiography at mid-wall level is reduced. These patients appear to be at increased risk of major cardiovascular events including heart failure.

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 2): 72-77)

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Verdecchia

Dipartimento di Scienze
Cardiologiche
Ospedale R. Silvestrini
Località S. Andrea delle
Fratte
06156 Perugia
E-mail: verdec@tin.it

Introduzione

A differenza dell'infarto miocardico e dell'ictus cerebrale, l'insufficienza cardiaca è in progressivo aumento nei paesi occidentali, soprattutto nei soggetti al di sopra dei 65 anni di età. Secondo il National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), l'incidenza di insufficienza cardiaca tra il 1968 ed il 1978 è aumentata del 29% tra i 65 ed i 74 anni di età, e del 45% tra i 75 e gli 85 anni di età¹. Per confronto, l'incidenza di infarto miocardico nel medesimo arco temporale è diminuita del 28% tra i 65 ed i 74 anni di età, e del 24% tra i 75 e gli 84 anni di età¹. Il progressivo allungamento dell'età media, l'elevata incidenza di ipertensione arteriosa nei soggetti anziani ed il controllo sempre più efficace delle complicanze cardiovascolari acute potrebbero contribuire a spiegare il progressivo slittamento dell'insufficienza cardiaca verso una fascia di età più avanzata. Se si pensa che l'incidenza di

insufficienza cardiaca è di ben 300 nuovi casi su 100 000 soggetti per anno² (contro un'incidenza di 54, 24 e 16 nuovi casi su 100 000 soggetti per anno per il carcinoma mammario, uterino e ovarico)^{3,4}, e se si pensa che la sopravvivenza media dopo la prima diagnosi di insufficienza cardiaca è di appena 1.37 anni negli uomini e di 2.48 anni nelle donne⁵, l'importanza della prevenzione, del riconoscimento precoce e del trattamento aggressivo dell'insufficienza cardiaca appare del tutto ovvia.

Iipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare ed insufficienza cardiaca: epidemiologia

Una pietra miliare nello studio delle relazioni tra ipertensione arteriosa ed insufficienza cardiaca è rappresentata da una recente analisi dello studio di Framingham⁵ che ha incluso 5143 soggetti seguiti per un pe-

riodo medio di 14 anni. Il 59% dei casi di insufficienza cardiaca nei maschi ed il 39% dei casi nelle femmine sono risultati direttamente secondari all'ipertensione arteriosa ("rischio attribuibile di popolazione"). Nella maggior parte dei casi, l'ipertensione arteriosa era responsabile di insufficienza cardiaca attraverso la complicanza infarto del miocardio (hazard ratio di 5.54 nei maschi e di 5.99 nelle femmine). A tutte le età ed in entrambi i sessi, il rischio di insufficienza cardiaca è aumentato significativamente dai soggetti normotesi ai soggetti ipertesi in stadio I e quindi a quelli in stadio superiore ad I. Nei soggetti con ipertensione arteriosa, l'ipertrofia del ventricolo sinistro all'elettrocardiogramma (ECG) è risultata un importante fattore predittivo per il successivo sviluppo di insufficienza cardiaca (hazard ratio di 1.97 nei maschi e di 2.80 nelle femmine). Il rischio assoluto di insufficienza cardiaca resta tuttavia discretamente basso in assenza di infarto miocardico, valvulopatie e diabete mellito. Ad esempio, un soggetto di sesso maschile di 60 anni di età con pressione arteriosa sistolica di 160 mmHg senza altre patologie associate ha una probabilità dello 0.37% per anno di sviluppare insufficienza cardiaca in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra, e dello 0.90% per anno in presenza di ipertrofia. In presenza di cardiopatia ischemica, diabete mellito e valvulopatia la probabilità di sviluppare insufficienza cardiaca in quel soggetto sale al 5.1% per anno in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra ed al 9.5% per anno in presenza di ipertrofia.

Come accennato sopra, l'insufficienza cardiaca ha mostrato una prognosi estremamente infausta (decisamente peggiore di quella di molte neoplasie), con una sopravvivenza media di 1.37 anni negli uomini e di 2.48 anni nelle donne dopo la prima diagnosi.

Questi dati sottolineano la notevole importanza pratica dei seguenti tre punti:

- riconoscimento precoce dell'ipertensione arteriosa e dell'ipertrofia ventricolare sinistra nei pazienti ipertesi;
- riconoscimento della disfunzione contrattile ventricolare sinistra in fase ancora asintomatica o paucisintomatica;
- trattamento precoce e aggressivo dell'ipertensione arteriosa.

È noto, infatti, che il trattamento dell'ipertensione arteriosa riduce significativamente ed in misura clinicamente consistente l'incidenza di insufficienza cardiaca. Secondo una metanalisi, il trattamento dell'ipertensione arteriosa riduce l'incidenza di insufficienza cardiaca del 25-50%⁶. Questo risultato è ancora più evidente tra i soggetti anziani con ipertensione sistolica isolata, come dimostrato dalla riduzione del 55% dell'incidenza di ipertensione arteriosa nello studio Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)⁷.

Dall'ipertrofia all'insufficienza cardiaca: basi strutturali

Nei cuori dei pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra sono stati evidenziati: a) un aumento di volume dei miociti; b) un aumento del volume e del numero dei fibroblasti; c) un accumulo di collagene; d) un aumento dei monociti e dei linfociti⁸. L'accumulo di collagene porta ad un aumento della fibrosi sia in sede interstiziale che perivascolare. Anche a livello delle arteriole esistono modificazioni consistenti in: a) ipertrofia ed iperplasia delle cellule muscolari lisce parietali; b) ispessimento intimale. Il rapporto tra spessore della parete arteriolare e diametro tende quindi ad aumentare. Questi fenomeni possono portare ad ischemia relativa dei miociti, con conseguente a) riduzione dell'efficienza contrattile e della velocità di rilasciamento; b) aritmie; c) microinfarti multipli e sclerosi cicatriziali. Si pensi che all'inizio della diastole il rilasciamento del miocita è condizionato dalla rapida ricaptazione di Ca^{++} dal citoplasma all'interno del reticolo sarcoplasmatico contro un gradiente di concentrazione di ben 1:10 000. Il gradiente è tanto elevato che sono necessari meccanismi attivi richiedenti energia come la pompa calcio-ATPasi (che ne rimuove l'80-90%) e la pompa Na-Ca (che ne rimuove la quota rimanente).

Ipertrofia ventricolare sinistra: riconoscimento elettrocardiografico

I criteri ECG di ipertrofia ventricolare sinistra hanno generalmente una scarsa sensibilità, controbilanciata da una specificità piuttosto elevata^{9,10}. Allo scopo di migliorare la performance diagnostica dell'ECG abbiamo sviluppato il "criterio Perugia"¹¹, da considerarsi positivo in presenza di almeno uno dei seguenti criteri: $S_{V_3} + R_{aVL} > 2.4$ mV (maschi), > 2.0 mV (femmine), e/o sovraccarico ventricolare sinistro, e/o punteggio di Romhilt-Estes ≥ 5 punti. Cumulando tre criteri poco sensibili, ma molto specifici, ed utilizzando una *receiver operating characteristic curve analysis* per l'ottimizzazione dei valori di *Cornell voltage*, il criterio Perugia raggiunge una sensibilità del 34% ed una specificità $> 90\%$ in pazienti ipertesi non complicati¹⁰. Come conseguenza, la prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG in pazienti ipertesi non selezionati sale al 17-18% utilizzando il criterio Perugia, contro il 3-11% con i criteri tradizionali. Questi dati sono stati recentemente confermati nell'ambito dello studio MASSA Ventricolare sinistra nell'Ipertensione (MAVI)¹². Va sottolineato che la valutazione ECG dell'ipertrofia ventricolare sinistra può essere eseguita nella grande maggioranza dei soggetti ipertesi (solo i soggetti con blocco di branca completo, sindrome da preeccitazione ventricolare, fibrillazione atriale e pregressa necrosi debbono essere esclusi dalla valutazione), mentre l'ecocardiogramma è di qualità tecnica accettabile per la valutazione della massa ventricolare sinistra in non oltre il 70-80% dei soggetti ipertesi. Da un punto di vista prognostico, il criterio Peru-

gia è risultato superiore ai criteri ECG tradizionali di ipertrofia ventricolare sinistra in termini di valore predittivo sugli eventi cardiovascolari totali e fatali¹³. Sono allo studio criteri ECG di ipertrofia ventricolare sinistra basati sul prodotto del voltaggio per la durata del QRS (ad esempio, il *Cornell voltage-duration product*), ed anche criteri che utilizzano il calcolo dell'area sottesa al QRS. Tali criteri richiedono tuttavia complessi sistemi computerizzati di calcolo, per ora disponibili su pochi strumenti. Peraltro, una recente analisi dello studio LIFE ha mostrato che la performance del criterio Perugia nella corretta identificazione dell'ipertrofia ventricolare sinistra nei soggetti ipertesi sovrappeso e obesi è risultata sovrapponibile a quella del *Cornell voltage-duration product* (che richiede una lettura computerizzata) e superiore al criterio di Sokolow-Lyon¹⁴.

Ipertrofia ventricolare sinistra: riconoscimento ecocardiografico

Su 100 cuori ipertrofici all'esame autoptico, l'ecocardiogramma eseguito poco tempo prima della morte del paziente identifica correttamente come ipertrofici un maggior numero di casi rispetto all'esame ECG. In uno di questi studi¹⁵, l'ECG ha correttamente identificato solo il 50-55% (sensibilità) dei cuori con ipertrofia ventricolare sinistra autoptica, contro l'80-85% con l'ecocardiografia. La massa ventricolare sinistra calcolata con tecnica M-mode deve essere considerata come il parametro ecocardiografico di riferimento per la ricerca dell'ipertrofia ventricolare sinistra^{16,17}. Purtroppo, l'ecocardiogramma non è di qualità tecnica sufficiente nel 20-30% dei pazienti ipertesi, soprattutto negli obesi, nei bronchitici cronici, negli enfisematosi, nei fumatori, nei soggetti anziani ed in quelli con alterazioni della parete toracica. Nello studio MAVI, circa 30 tracciati ecocardiografici su 100 sono stati respinti, in sede di lettura centralizzata, perché di qualità tecnica non sufficiente¹². Queste considerazioni stanno stimolando una rivalutazione dell'ECG quale test diagnostico per ipertrofia ventricolare sinistra, utilizzando criteri più recenti a più elevata sensibilità rispetto a quelli tradizionali⁹.

Riconoscimento della disfunzione ventricolare sinistra

Mentre la disfunzione ventricolare sinistra è il principale fattore predittivo di mortalità e morbilità nei pazienti con cardiopatia ischemica¹⁸, nell'ipertensione arteriosa l'accorciamento frazionale misurato mediante ecocardiografia a livello endocardico risulta generalmente normale o addirittura aumentato¹⁹. Alcune ricerche sperimentali e cliniche hanno tuttavia dimostrato che una valutazione più appropriata della funzione contrattile parietale dovrebbe essere eseguita calcolando l'accorciamento frazionale a livello mesoparietale piuttosto

che a livello endocardico.

Accorciamento frazionale mesoparietale. *Basi fisiologiche.* Durante la contrazione il singolo sarcomero si accorcia da 2.1-2.2 mm (lunghezza in telediastole) a 1.7-1.8 mm (lunghezza in telesistole), cioè di circa il 15%²⁰. Pertanto, la fibra cilindrica dovrebbe ispessirsi di circa l'8%, mentre l'ispessimento della parete ventricolare sinistra durante la sistole è superiore, pari a circa il 40%. Questo eccesso di ispessimento in relazione all'entità dell'accorciamento sembra essere dovuto al fatto che, durante la sistole, l'ispessimento della metà interna della parete è superiore all'ispessimento della metà esterna. Il maggiore ispessimento sistolico della metà interna della parete ventricolare rispetto alla metà esterna sembra essere un effetto del complesso orientamento delle fibre muscolari miocardiche, che hanno direzione obliqua in prossimità dell'epicardio, circonferenziale a livello del mesocardio e di nuovo obliqua ma con direzione inversa in prossimità dell'endocardio²¹. Per effetto del diverso orientamento delle fibre a livello pericardico ed endocardico, l'accorciamento sistolico delle fibre pericardiche lungo il loro asse longitudinale produce una compressione trasversale, e pertanto un accorciamento trasversale (*cross fiber shortening*), anziché un ispessimento, delle fibre situate nella metà endocardica della parete del ventricolo sinistro. Tali fibre presentano anche un accorciamento lungo il loro asse longitudinale per effetto dell'accorciamento dei sarcomeri. Per effetto di tale compressione, la metà endocardica della parete del ventricolo sinistro tende a deformarsi e ad "accartocciarsi" in senso trasversale e quindi a protrudere verso la cavità ventricolare durante la sistole²². La "prevalenza" della muscolatura epicardica su quella endocardica può essere spiegabile dalla maggiore massa muscolare epicardica rispetto a quella endocardica (a causa della differenza di raggio). Queste considerazioni portano a riconsiderare l'opinione tradizionale che vede la muscolatura endocardica maggiormente impegnata nei processi contrattili rispetto a quella epicardica. La figura 1 mostra un tracciato ecocardiografico di un nostro paziente iperteso nel quale una struttura ecodensa li-

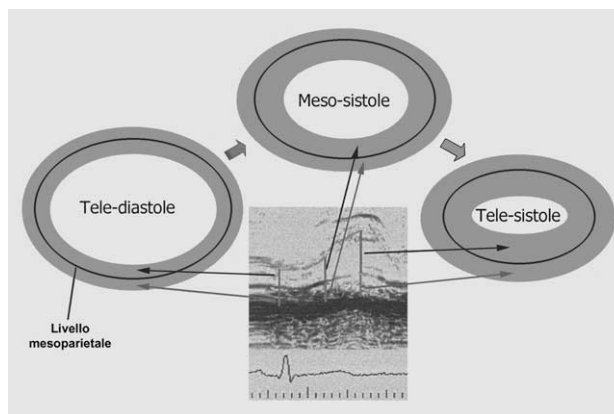


Figura 1. Maggiore ispessimento della metà interna della parete posteriore del ventricolo sinistro rispetto alla metà esterna.

neare è identificabile al centro della parete posteriore del ventricolo sinistro durante la diastole. Dal movimento di tale eco lineare durante il ciclo cardiaco si può vedere come la metà interna della parete ventricolare sinistra si ispessisca maggiormente rispetto alla metà esterna durante la sistole.

Implicazioni fisiopatologiche e cliniche. I dati sopra riportati dovrebbero essere valutati alla luce delle indagini sperimentali e cliniche che hanno dimostrato una funzione contrattile miocellulare depressa in presenza di un aumento del postcarico e di ipertrofia ventricolare²³. Pertanto, l'apparente normalità o supernormalità della cinesi contrattile, a livello endocardico, nei pazienti ipertesi potrebbe in realtà nascondere una funzione contrattile depressa a livello di miocellula, mascherata dal fenomeno di "accartocciamento" e protrusione verso la cavità ventricolare degli strati miocardici più vicini all'endocardio. Per tale ragione, il calcolo dell'accorciamento frazionale anche a livello mesoparietale appare giustificato. Shimizu et al.²⁴ hanno sviluppato un modello ellissoidale di ventricolo sinistro a due conchiglie sovrapposte (metà interna endocardica e metà esterna epicardica) a diverso ispessimento durante la sistole. Utilizzando le formule derivate da tale modello è possibile ricavare l'accorciamento frazionale mesoparietale all'esame ecocardiografico standard del ventricolo sinistro conoscendo spessori parietali e diametro cavitario in telediastole e diametro cavitario in telesistole. Vanno tuttavia considerati alcuni aspetti. Con l'aumento della massa del ventricolo sinistro, in particolare con l'aumento dello spessore della parete in rapporto al diametro ("spessore parietale relativo"), a parità di incremento *percentuale* di spessore della parete dalla diastole alla sistole, l'ispessimento *assoluto* della parete durante la sistole aumen-

terà progressivamente (e con esso aumenterà progressivamente lo spostamento verso l'interno dell'endocardio e, di conseguenza, la frazione di eiezione). D'altra parte, con l'aumento dello spessore parietale in diastole, uno stesso livello di frazione di eiezione sarà garantito da un minore ispessimento percentuale della parete. Pertanto, in pazienti con ipertensione arteriosa ed ipertrofia ventricolare sinistra, una frazione di eiezione "normale" (calcolo tradizionale a livello endocardico) nasconderebbe in molti soggetti una ridotta performance contrattile a livello mesoparietale e, quindi, a livello di fibra muscolare. Utilizzando la formula di Shimizu et al.²⁴ per il calcolo dell'accorciamento frazionale mesoparietale, è evidente che questo parametro (derivato) diminuisce automaticamente con l'aumento dello spessore parietale, a parità di diametro telediastolico e telesistolico. Per ovviare a tale automatismo è necessario correggere l'accorciamento frazionale mesoparietale osservato con i valori predetti sulla base dello stress telesistolico. La figura 2 è stata ottenuta da un'analisi di una popolazione di soggetti normotesi ed ipertesi non trattati inclusi nel progetto PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale)²⁵. Utilizzando i limiti di confidenza al 90% della relazione tra accorciamento frazionale (endocardico e mesoparietale) e stress telesistolico circonferenziale nei soggetti normotesi, è possibile definire come "ipocontrattili" i soggetti ipertesi con accorciamento frazionale (in relazione allo stress telesistolico) al di sotto del 5° percentile rispetto ai valori predetti. Si vede che la percentuale di soggetti "ipocontrattili", alquanto bassa (3.4%) utilizzando l'accorciamento frazionale calcolato a livello endocardico, aumenta a ben il 18.1% utilizzando l'accorciamento frazionale calcolato a livello mesoparietale. de Simone et al.²⁶ hanno dimostrato che i soggetti ipertesi definibili come ipocon-

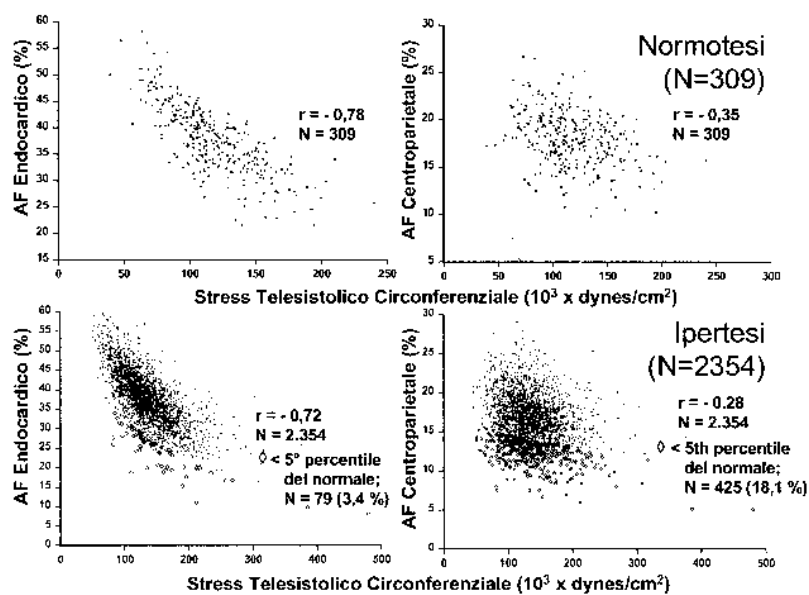


Figura 2. Relazione tra stress telesistolico circonferenziale ed accorciamento frazionale (AF) (endocardico e mesoparietale) in soggetti normotesi ed in pazienti ipertesi.

trattili sulla base dell'accorciamento frazionale mesoparietale sono caratterizzati da una geometria ventricolare sinistra concentrica e da un'età più avanzata. Noi abbiamo notato che questi soggetti mostrano anche elevati livelli di pressione arteriosa ambulatoriale nelle 24 ore²⁷.

Aspetti prognostici. de Simone et al.²⁸ hanno recentemente dimostrato che un ridotto accorciamento frazionale a livello mesoparietale identifica pazienti ipertesi ad elevato rischio di un *pool* di eventi cardiovascolari includenti l'insufficienza cardiaca. In questo studio, i pazienti a maggiore rischio cardiovascolare sono risultati quelli con coesistenza di ipertrofia ventricolare sinistra e riduzione dell'accorciamento frazionale a livello mesoparietale. Noi abbiamo recentemente completato (dati non pubblicati) un'analisi del valore prognostico dell'accorciamento frazionale mesoparietale in circa 1800 pazienti ipertesi inclusi nel progetto PIUMA e seguiti per 1-12 anni (media 4.3 anni). Prima dell'inizio del trattamento, la massa ventricolare sinistra ha mostrato una correlazione inversa con l'accorciamento frazionale mesoparietale, peraltro già segnalata da Shimizu et al.²⁴. Negli anni successivi, l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori è stata, rispettivamente, pari a 1.48, 2.09, 2.13 e 3.07 eventi per 100 soggetti per anno nei quattro quartili dell'accorciamento frazionale mesoparietale. In un'analisi multivariata di sopravvivenza aggiustata per l'effetto confondente di età, sesso, diabete e pressione differenziale ambulatoriale media nelle 24 ore, l'accorciamento frazionale mesoparietale ha mostrato una significativa associazione inversa con il rischio cardiovascolare. Tuttavia, tenendo conto dell'effetto confondente dei fattori sopra citati, la massa ventricolare sinistra ha mostrato un valore prognostico lievemente ma significativamente superiore rispetto a quello dell'accorciamento frazionale mesoparietale.

Implicazioni terapeutiche. Non esistono ancora evidenze cliniche che indichino la superiorità di un certo tipo di trattamento antipertensivo rispetto ad un altro in soggetti con accorciamento frazionale mesoparietale depresso ed accorciamento frazionale endocardico nella norma. Sono probabilmente necessarie ulteriori ricerche cliniche, sia di tipo trasversale sia di tipo longitudinale, sul significato e sulle implicazioni cliniche pratiche dell'accorciamento frazionale mesoparietale prima di suggerire l'impiego routinario di questo parametro nei laboratori di ecocardiografia.

Riassunto

Ipertensione arteriosa ed ipertrofia ventricolare sinistra sono importanti fattori di rischio indipendenti per insufficienza cardiaca. Nell'ipertensione arteriosa, l'ipertrofia ventricolare sinistra all'elettrocardiogramma si associa ad un raddoppio del rischio di insufficienza

cardiaca. Il rischio individuale, tuttavia, resta piuttosto basso in assenza di infarto miocardico, valvulopatie e diabete mellito. Ad esempio, un soggetto di sesso maschile di 60 anni di età con pressione arteriosa sistolica di 160 mmHg senza altre patologie associate ha una probabilità dello 0.37% per anno di sviluppare insufficienza cardiaca in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra, e dello 0.90% per anno in presenza di ipertrofia. In presenza di cardiopatia ischemica, diabete mellito e valvulopatia la probabilità di insufficienza cardiaca in quel soggetto sale al 5.1% per anno in assenza di ipertrofia ed al 9.5% per anno in presenza di ipertrofia. Vari meccanismi patogenetici potrebbero spiegare il maggior rischio di insufficienza cardiaca nel paziente iperteso con ipertrofia. Tra questi, l'eccesso di fibroblasti e di collagene nello spazio interstiziale, con conseguente possibile ridotto apporto di ossigeno ed altre sostanze nutritive a miocellule peraltro aumentate di volume e quindi a maggiore richiesta metabolica. L'ipertrofia cardiaca aumenta il rischio sia di insufficienza cardiaca a bassa gettata sia di insufficienza cardiaca diastolica. Infatti, in presenza di una massa ventricolare sinistra aumentata nel soggetto iperteso, la velocità del rilasciamento diastolico diminuisce. La diagnosi precoce dell'ipertrofia ventricolare sinistra mediante elettrocardiografia o ecocardiografia ed il trattamento aggressivo dei pazienti che ne sono affetti sono il mezzo più idoneo per la prevenzione dell'insufficienza cardiaca in pazienti con ipertensione arteriosa. Studi randomizzati di intervento hanno dimostrato che il trattamento dell'ipertensione arteriosa riduce l'incidenza di insufficienza cardiaca del 25-50%. Una certa percentuale (circa il 20%) di pazienti ipertesi asintomatici presenta alterazioni della funzione contrattile calcolata ecocardiograficamente a livello mesoparietale. Tali pazienti sembrano essere a maggior rischio di un *pool* di eventi cardiovascolari maggiori includente l'insufficienza cardiaca.

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; Insufficienza cardiaca; Ecocardiografia; Accorciamento frazionale; Ipertrofia ventricolare sinistra.

Bibliografia

1. Schocken DS, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301-6.
2. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-25.
3. Forrest P. Breast cancer screening report to the Health Ministers of England and Wales, 1985. HMSO 1987, Series DH2 No 12.
4. Hakama M, Chamberlain J, Day NE, et al. Evaluation of screening programmes for gynaecological cancer. *Br J Cancer* 1985; 52: 669-73.
5. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-62.

6. Moser M, Herbert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214-8.
7. De Leeuw PW, Kroon AA. Hypertension and the development of heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 (Suppl 1): S9-S15.
8. Weber KT, Brilla CG. Pathologic hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
9. Schillaci G, Verdecchia P, Pedo S, Porcellati C. Electrocardiography for left ventricular hypertrophy in hypertension: time for re-evaluation? *G Ital Cardiol* 1998; 28: 706-13.
10. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 572-80.
11. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, et al. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 714-9.
12. Verdecchia P, Dovellini EV, Gorini M, et al, on behalf of the MAVI Study Group. Comparison of electrocardiographic criteria for diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertension: the MAVI study. *Ital Heart J* 2000; 1: 207-15.
13. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 383-90.
14. Okin PM, Jern S, Devereux RB, Kjeldsen SE, Dahlöf B, for the LIFE Study Group. Effect of obesity on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. The Losartan Intervention for End-point (LIFE) reduction in hypertension study. *Hypertension* 2000; 35: 13-8.
15. Woythaler JN, Singer SL, Kwan OL, et al. Accuracy of echocardiography versus electrocardiography in detecting left ventricular hypertrophy: comparison with postmortem mass measurements. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 305-11.
16. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
17. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
18. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, et al. Survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1982; 66: 562-8.
19. de Simone G, Di Lorenzo L, Costantino G, Moccia D, Buonissimo S, de Divitiis O. Supernormal contractility in primary hypertension without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1988; 11: 457-63.
20. Sonnenblick EH, Ross J Jr, Cowell JW, Spotnitz HM, Spiro D. The ultrastructure of the heart in systole and diastole. *Circ Res* 1967; 21: 423-31.
21. Streeter DD Jr, Spotnitz HM, Patel DP, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res* 1969; 24: 339-47.
22. Radeamkers FE, Rogers WJ, Guier WH, et al. Relation of regional cross-fiber shortening to wall thickening in the intact heart. Three-dimensional strain analysis by NMR tagging. *Circulation* 1994; 89: 1174-82.
23. Spann JF Jr, Cowell JW, Eckberg DL, Sonnenblick EH, Ross J Jr, Braunwald E. Contractile performance of the hypertrophied and chronically failing cat ventricle. *Am J Physiol* 1972; 223: 1150-7.
24. Shimizu G, Hirota Y, Kita Y, Kawamura K, Saito T, Gaasch WH. Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension. Myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1991; 83: 1676-84.
25. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48-54.
26. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, et al. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1444-51.
27. Porcellati C, Verdecchia P, Schillaci G, et al. Low mid-wall fractional shortening identifies a subgroup of hypertensive patients with increased left ventricular mass and ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1993; 11 (Suppl 5): 102-3.
28. de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93: 259-65.