

Hypertensjon og hjertesykdom

Sammendrag

Høyt blodtrykk er en hovedårsak til hjertesykdom som venstre ventrikkelhypertrofi, hjertesvikt og koronarsykdom. Både venstre ventrikkelhypertrofi og koronarsykdom er ofte subklinisk hjertesykdom hos hypertonikere. Koronarsykdom som hjerteinfarkt og angina pectoris kan hos hypertonikere skyldes både makrovaskulær aterosklerose, mikrovaskulær dysfunksjon, nedsatt fibrinolytisk kapasitet og venstre ventrikkelhypertrofi. Sistnevnte forekommer hos 20–50 % av pasienter med mild til moderat hypertensjon og hos opptil 90 % av pasienter med alvorlig hypertensjon. Venstre ventrikkelhypertrofi dobler risikoen for hjerteinfarkt, plutselig død og hjerne- slag, og firedobler risikoen for utvikling hjertesvikt.

Mens koronarsykdom er hovedårsak til hjertesvikt hos menn, er hypertensjon, særlig ubehandlet isolert systolisk hypertensjon, hovedårsak til hjertesvikt hos kvinner. Hjertesviktsymptomer er ofte ukarakteristiske hos hypertonikere, som tretthet og nedsatt fysisk yteevne. Bruk av ekkokardiografi hos hypertonikere vil både kunne avsløre subklinisk hjertesykdom og gi hjelp til korrekt risikovurdering, diagnose og behandling av hypertonikere med hjertesykdom.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Eva Gerdts
eva.gerdts@helse-bergen.no

Per Omvik
Institutt for indremedisin
Universitetet i Bergen
5020 Bergen

Rune Mo
Hjertemedisinsk avdeling
St. Olavs Hospital

Sverre E. Kjeldsen
Hjertemedisinsk avdeling
Hjerte-lungesenteret
Ullevål universitetssykehus

Høyt blodtrykk er en hovedårsak til hjertesykdom, som er dødsårsak nummer én i Norge. På verdensbasis rangerer Verdens helseorganisasjon høyt blodtrykk blant de fire største helseproblemer vi står overfor. I denne artikkelen gir vi en oversikt over hvordan høyt blodtrykk forårsaker hjertesykdom, med spesiell vekt på utvikling av venstre ventrikkelhypertrofi, hjertesvikt og koronarsykdom. Så vel ubehandlet som utilstrekkelig behandlet hypertensjon forårsaker premature aldersforandringer av pulsårer og hjerte. Mange hypertonikere har derfor subklinisk hjertesykdom. I artikkelen eksemplifiseres hvordan ultralyddiagnostikk kan brukes for å diagnostisere dette og dermed gi en mer korrekt risikovurdering av hypertonikere. Moderne inndeling av hypertensjon er gjengitt i tabell 1 (1).

Hypertensjon og venstre ventrikkelhypertrofi

Venstre ventrikkelhypertrofi utvikles som en direkte konsekvens av høyt blodtrykk for å kompensere for økt veggstress. Sammenhengen mellom blodtrykk og kompensatorisk vegghypertrofi gjelder både for venstre ventrikkel og for sentrale arterier og er beskrevet i Laplaces lov: $\text{veggstress} = \text{trykk} \times \text{radius}/2 \times \text{veggtykkelse}$. Forekomst av venstre ventrikkelhypertrofi øker med økende blodtrykk og vil med ekkokardiografi påvises hos 20–50 % av pasienter med mild til moderat hypertensjon og hos opptil 90 % av pasienter som er innlagt i sykehus med alvorlig hypertensjon.

Patofysiologi

Venstre ventrikkelhypertrofi består dels av kardiomyocythypertrofi, dels av økning av fibrøst vev i interstitiet, og medfører reduksjon av systolisk og diastolisk funksjon. Grad av hypertrofi er ikke bare relatert til blodtrykksnivået, men avhenger også av en

rekke andre faktorer som påvirkes ved hypertensjon, blant annet grad av sympatikusaktivisering, kardial følsomhet for katekolaminer, overekspresjon av vekstfaktorer og cytokiner, hyperinsulinemi som følge av insulinresistens, samt lokal stimulering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet i hjertet (2). I tillegg påvirkes den hypertrofiske respons til de forskjellige stimuli av genetiske faktorer og samtidig forekomst av andre sykdommer, som for eksempel diabetes mellitus (3, 4). Sannsynligheten for at venstre ventrikkelhypertrofi foreligger hos en enkelt pasient, kan derfor vanskelig vurderes ut fra blodtrykksnivået alene.

Avhengig av om pasienten har en ren trykkoverbelastning av hjertet eller kombinert trykk- og volumoverbelastning som følge av tilleggssykdommer (f.eks. overvekt, diabetes mellitus eller hjerteklafflekkasjer), vil man ved ekkokardiografi se ulike geometriske typer av venstre ventrikkelhypertrofi (5). De ulike geometriske typer inndeles ut fra beregnet venstre ventrikkelmasse og forholdet mellom indre diameter i venstre ventrikkel og veggtykkelsen (relativ veggtykkelse) (tab 2).

Venstre ventrikkelhypertrofi fører til redusert kapillær tetthet med misforhold mellom muskelmasse og blodforsyning, noe som medfører relativ iskemi, spesielt subendokardialt, uavhengig av om det foreligger samtidig koronarsykdom. Slike hypertonikere kan få både brystmerter, funksjonsdyspné og nedsatt arbeidskapasitet. Det er vanligvis nødvendig med full kardiologisk utredning inklusiv hjertekateterisering for å avklare om pasienten i tillegg til hypertensjonsrelaterte forandringer i myokard også har koronarsykdom.

Diagnostikk

av venstre ventrikkelhypertrofi

Venstre ventrikkelhypertrofi kan diagnostiseres både med elektrokardiografi (EKG) og ekkokardiografi. De vanligste brukte EKG-kriterier for påvisning av venstre ventrikkelhypertrofi er Sokolow-Lyon-kriteriene og Cornell-produktet (tab 3). Begge disse EKG-kriterier har vist seg å predikere kardiovaskulære hendelser hos hypertonikere (6). Imidlertid er sensitiviteten ved EKG lav med henblikk på å oppdage venstre ventrikkelhypertrofi. Avhengig av hvilket EKG-kriterium som brukes, vil tre-fire av ti hypertonikere med anatomisk venstre ventrikkelhypertrofi bli fanget opp ved bruk av EKG (7). Data fra LIFE-studien, der man inkluderte

Tabell 1 Definisjon av høyt blodtrykk. Dersom en pasient har systolisk og diastolisk blodtrykk som faller inn under forskjellige kategorier, så er det den høyeste som gjelder

Blodtrykkskategori	Systolisk blodtrykk (mm Hg)	Diastolisk blodtrykk (mm Hg)	Forekomst av venstre ventrikkel-hypertrofi (%)	Forekomst av diastolisk dysfunksjon (%)
Normalt	< 129	< 84	–	–
Grensehypertensjon	130–139	85–89	–	–
Mild hypertensjon	140–159	90–99	20–50	30–50
Moderat hypertensjon	160–179	100–109	20–50	30–50
Alvorlig hypertensjon	≥ 180	≥ 110	70–90	65–90
Isolert systolisk hypertensjon	≥ 140	< 90	–	–

Tabell 2 Venstre ventrikkel-geometri ved hypertensjon

	Normal geometri	Konsentrisk remodelisering	Eksentrisk venstre ventrikkel-hypertrofi	Konsentrisk venstre ventrikkel-hypertrofi
Relativ veggtykkelse (fraksjon)	Normal < 0,42	Økt ≥ 0,42	Normal < 0,42	Økt ≥ 0,42
Venstre ventrikkel-masse/kroppsoverflate (g/m ²)	Normal < 116 g/m ² (menn) < 104 g/m ² (kvinner)	Normal < 116 g/m ² (menn) < 104 g/m ² (kvinner)	Økt ≥ 116 g/m ² (menn) ≥ 104 g/m ² (kvinner)	Økt ≥ 116 g/m ² (menn) ≥ 104 g/m ² (kvinner)

Tabell 3 Kriterier for diagnostikk av venstre ventrikkel-hypertrofi med EKG og ekkokardiografi

Metode	Utrekning	Definisjon av venstre ventrikkel-hypertrofi
EKG		
Sokolow-Lyon-kriteriet	$S_i V_1 + R_i V_5$ eller V_6	Sum > 38 mm
Cornell-produktet	$(R_i aVL + S_i V_3 + 6 \text{ mm hos kvinner}) \cdot \text{lengste QRS-varighet}$	Produkt > 2 440 mm · ms
Ekkokardiografi		
Venstre ventrikkel-masseindeks	$(0,83[(\text{venstre ventrikkels indre diameter} + \text{septumtykkelse} + \text{bakreveggtykkelse})^3 - (\text{venstre ventrikkels indre diameter})^3] + 0,6)/\text{kroppsoverflate}$	> 104 g/m ² (kvinner) > 116 g/m ² (menn)

derte pasienter med hypertensjon som hadde venstre ventrikkel-hypertrofi ut fra ett av de ovennevnte EKG-kriterier, viste i en ekkokardiografisk studie hos 960 pasienter at bare 70 % virkelig hadde anatomisk venstre ventrikkel-hypertrofi (5).

Ekkokardiografi har betydelig bedre sensitivitet når det gjelder å påvise anatomisk venstre ventrikkel-hypertrofi enn EKG: 57 % ved mild hypertensjon, 97 % ved moderat hypertensjon og 100 % ved alvorlig hypertensjon (8). Med ekkokardiografi diagnostiseres venstre ventrikkel-hypertrofi ut fra beregning av venstre ventrikkel-masse ved bruk av Devereux' formel som ble utviklet i autopsikontrollerte studier (tab 3) (9).

Venstre ventrikkel-hypertrofi og prognose

Venstre ventrikkel-hypertrofi hos hypertonicere er ikke bare en kompensasjonsmekanisme, men også en uavhengig risikofaktor for kardiovaskulære hendelser. Tilstanden diagnostisert med EKG eller ekkokardiografi innebærer hos hypertonicere en dobling av risikoen for hjerteinfarkt, plutselig død og hjerneslag, mens risikoen for hjertesvikt er firedoblet i forhold til risikoen hos hypertonicere uten venstre ventrikkel-hypertrofi

(10, 11). Det er en kontinuerlig, men gradert sammenheng mellom venstre ventrikkel-masse og kardiovaskulær risiko (12). Langtidsstudier av hypertonicere har vist at både graden av venstre ventrikkel-hypertrofi og den geometriske type har betydning for fremtidig kardiovaskulær risiko og prognose (13, 14). Den mest alvorlige form, konsentrisk hypertrofi (tab 2), forekommer særlig hyppig hos eldre kvinner med isolert systolisk hypertensjon og fører ofte til utvikling av fulminant hjertesvikt (15).

Effektiv hypertensjonsbehandling gir både reduksjon av hypertrofi og endring av venstre ventrikkels geometri, noe som reduserer faren for utvikling av hjertesvikt (16). Resultater fra LIFE-studien har vist at reduksjon av EKG-tegn til venstre ventrikkel-hypertrofi under antihypertensiv behandling har gunstig prognostisk betydning (6). Reduksjon av venstre ventrikkel-hypertrofi forklarte 30 % av den kliniske behandlingseffekten (reduksjon av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og hjerneslag) (16).

Hypertensjon og hjertesvikt

Venstre ventrikkel-hypertrofi fører til økt veggstivhet og nedsatt kontraktilitet med reduksjon både av diastolisk og systolisk

venstre ventrikkel-funksjon som følge. Hjertesviktsymptomene kan være ukarakteristiske hos hypertonicere, og en objektiv vurdering av hjerterfunksjonen med ekkokardiografi er derfor nødvendig for å stille korrekt diagnose.

Systolisk hjertesvikt

Bestemmelse av venstre ventrikkels ejectivesjonsfraksjon er den vanligste måten å vurdere venstre ventrikkels systoliske funksjon på med ekkokardiografi. Ejectivesjonsfraksjonen uttrykker slagvolumet i prosent av endediastolisk volum, og ligger normalt på 55–80 %. Av pasienter med asymptomatisk, ukomplisert mild hypertensjon har 10 % lett redusert systolisk funksjon (ejectivesjonsfraksjon 40–55 %), mens 3 % har betydelig redusert systolisk funksjon (ejectivesjonsfraksjon < 40 %). Av asymptomatiske hypertonicere med EKG-tegn på venstre ventrikkel-hypertrofi har 20 % nedsatt systolisk funksjon (ejectivesjonsfraksjon < 55 %) (17).

Befolkningsstudier har vist at risikoen for å utvikle hjertesvikt hos pasienter med asymptomatisk mild hypertensjon er 1 % ved normal systolisk funksjon, 5 % ved lett redusert systolisk funksjon og 25 % ved betydelig redusert systolisk funksjon (18).

Hovedbudskap

- Hypertensjon (blodtrykk > 140/90 mm Hg) er en hovedårsak til venstre ventrikkel-hypertrofi, hjertesvikt og koronarsykdom
- Venstre ventrikkel-hypertrofi forekommer hos 20–50 % av pasienter med mild til moderat hypertensjon
- Bruk av EKG fanger bare opp 1–4 av ti hypertonikere som har venstre ventrikkel-hypertrofi
- Bruk av ekkokardiografi kan avsløre subklinisk hjertesykdom og dermed gi en riktigere risikoklassifisering av hypertonikere
- Hypertonikere med systolisk hjertesvikt har som regel i tillegg koronarsykdom, diabetes eller nyresykdom

Data fra Framingham-studien viser at opptil 91 % av pasienter som fikk diagnostisert systolisk hjertesvikt, hadde tidligere påvist hypertensjon (19). Ubehandlet isolert systolisk hypertensjon, den vanligste form for hypertensjon hos personer over 50 år, ble funnet å være en hovedårsak til hjertesvikt. Antihypertensiv behandling, både ved kombinert systolisk-diastolisk og isolert systolisk hypertensjon, er i randomiserte studier vist å redusere risikoen for utvikling av hjertesvikt med 35–54 % (20, 21).

Hypertonikere med nedsatt systolisk funksjon, med eller uten hjertesviktsymptomer, har nesten alltid tilleggssykdommer. Den vanligste årsak er samtidig koronarsykdom; andre vanlige årsaker er samtidig nedsatt nyrefunksjon eller diabetes mellitus.

Hypertonikere med systolisk hjertesvikt har ved ekkokardiografi vanligvis eksentrisk venstre ventrikkel-hypertrofi med dilatert venstre ventrikkel og redusert ejeleksjonsfraksjon. Sekundært til ventrikkeldilatasjonen ses ofte mitralinsuffisiens.

Sekundær klaffesvikt

Hypertensjon er også den vanligste årsak til dilatasjon av aorta ascendens med sekundær aortainsuffisiens. Dette påvises ikke sjelden tilfeldig som årsak til utvikling av hjertesvikt ved hypertensjon (22). Regelmessig auskultasjon i forbindelse med blodtrykkskontroll vil kunne avsløre sekundære klaffelidelser på et tidlig stadium. Uavhengig av hjertesviktsymptomer bør hypertonikere med kardial bilyd alltid henvises til hjertespesialist for vurdering.

Diastolisk dysfunksjon og hjertesvikt

Det er ingen enhetlig standard for hvilke ekkokardiografiske variabler som skal brukes for vurdering av diastolisk venstre ventrikkel-funksjon. Men forholdet mellom tidlig og sen diastolisk fylling av venstre ventrik-

kel (E/A-ratio) er en prognostisk markør for risiko for utvikling av hjertesvikt (23). Litt forenklet reflekterer lav E/A-ratio for alderen redusert diastolisk tøyningshastighet, mens høy E/A-ratio for alderen reflekterer økt stivhet, som ved mer langtkommet kardial fibrose. Befolkningsstudier har vist at normal utgangsverdi for E/A-ratio gir 2 % risiko for utvikling av hjertesvikt, mens risikoen ved lav ratio var 5 % og ved høy ratio 25 % i løpet av tre år (23).

Mens koronarsykdom er vanligste årsak til hjertesvikt hos menn, er hypertensjon den vanligste årsak til hjertesvikt hos kvinner. Som følge av dette ses såkalt diastolisk hjertesvikt hyppigere hos kvinner enn hos menn. Typiske ekkokardiografiske funn hos slike pasienter er betydelig konsentrisk venstre ventrikkel-hypertrofi (tab 2) med små ventrikkelvolumer og normal eller supernormal ejeleksjonsfraksjon, men redusert tidlig diastolisk fylling av ventrikkelen. Klinisk vil en hypertoniker med diastolisk hjertesvikt ha betydelig dyspné og lungestuving som kan bekrefte røntgenologisk (14).

Diastolisk dysfunksjon forekommer hos 30–50 % av pasienter med asymptomatisk mild til moderat hypertensjon, og hos opptil 65–90 % ved alvorlig hypertensjon (tab 1). Diastolisk dysfunksjon kan være til stede uten samtidig venstre ventrikkel-hypertrofi og regnes i likhet med dilatasjon av venstre atrium som et tidlig tegn på hypertensiv hjertesykdom (23, 24).

Hemodynamiske undersøkelser av asymptomatiske hypertonikere har vist at de sammenliknet med friske forsøkspersoner har redusert evne til å øke hjertets slagvolum under muskelarbeid (25). Ekkokardiografiske undersøkelser av hypertonikere under belastning i sykkelstol har vist at tidlig diastolisk tøyning har stor betydning for arbeids-evne målt som maksimalt oksygenopptak (26). Redusert tidlig diastolisk tøyning som begrenser økning av venstre ventrikkel-fylling og dermed slagvolum under muskelarbeid, er hos mange hypertonikere årsak til funksjonsdyspné og nedsatt fysisk kapasitet. Hypertonikere med slike symptomer bør henvises til vurdering hos hjertespesialist.

Nyere, mer avanserte ekkokardiografiske metoder med beregning av kontraktilitet for det midtre muskellag i den hypertrofiske ventrikkelveggen, har vist at denne er nedsatt hos opptil 20 % av hypertonikere med normal ejeleksjonsfraksjon. Dette er vanligst nettopp hos hypertonikere med konsentrisk venstre ventrikkel-hypertrofi. Man kan derfor spørre seg om såkalt isolert diastolisk hjertesvikt virkelig eksisterer, eller om dette er betegnelse som oppstod i en tid da de ekkokardiografiske diagnostiske metoder var grovere enn de vi har til rådighet i dag.

Hypertensjon og koronarsykdom

Hypertensjon medfører både strukturelle og funksjonelle forandringer i aorta og koronar- kar som likner akselererte aldersforandrin-

ger i forhold til pasientens kronologiske alder (27). Koronarsykdom som hjerteinfarkt og angina pectoris kan hos hypertonikere skyldes både makrovaskulær aterosklerose, mikrovaskulær dysfunksjon eller nedsatt fibrinolytisk kapasitet.

Hypertensiv arterieskade

Kronisk hypertensjon induserer mediadegenerasjon i arterieveggen med lengdevekst av arterien, kalsiumavleiring og økt kollagenproduksjon. Klassiske funn ved angiografi hos slike pasienter er slyngete aorta og slyngede koronar- kar. I aorta medfører strukturforandringene nedsatt kapasitansfunksjon og økt stivhet, noe som fører til økt hemodynamisk belastning på hjertet. Stivhet i aorta fører også til at de reflektoriske pulsølger fra abdominalaorta når tilbake til proksimale aorta før aortaklaffen har lukket seg. Dette resulterer i økt pulstrykk. Klinisk er det sammenheng mellom pulstrykk, isolert systolisk hypertensjon og hypertensive karforandringer.

Høyere pulstrykk medfører økt syklisk stress i arterier og arterioler og kompensatorisk hypertrofi av veggens glatte muskelceller (27). Hypertensjon stimulerer også til vaskulær remodellering ved aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet og en rekke lokale vekstfaktorer. Resultatet blir endotel-dysfunksjon og patologisk vasokonstriksjon, noe som disponerer for vaskulær trombose. Eksperimentelt er det vist at kapillære og små arterioler ofte går til grunne som følge av hypertensjonsindusert vaskulære endringer. I koronartreet disponerer dette for relativ iske- mi. Klinisk kan slike pasienter ha angina pectoris på mikrovaskulært grunnlag, til tross for angiografisk åpne epikardiale arterier. Særlig vanlig er dette hos pasienter med samtidig venstre ventrikkel-hypertrofi, som i seg selv skaper et misforhold mellom muskelmasse og blodforsyning.

Hypertensjon og aterosklerose

I Framingham-studien hadde 50 % av hypertonikerne minst to andre risikofaktorer for aterosklerose, spesielt røyking, dyslipidemi og diabetes mellitus (28). Kartlegging av andre kardiovaskulære risikofaktorer er nødvendig for riktig risikostratifisering av pasientene ved bruk av behandlingsalgoritmene for hypertensjon, slik de presenteres i de nylig publiserte europeiske retningslinjer for diagnostikk og behandling av hypertensjon (1). Hypertensjon alene forklarer 28–29 % av overhyppigheten av koronarsykdom hos hypertonikere (28). Bruk av ekkokardiografi kan avsløre subklinisk hjertesykdom og dermed gi en riktigere risikoklassifisering (29).

Hypertensjon og endotel-dysfunksjon

Hypertensjon medfører endotel-dysfunksjon, med redusert produksjon av nitrogenoksid og vevsplasminogenaktivator og økt produksjon av plasminogenaktivatorinhibitor. Resultatet er blant annet nedsatt fibrinolytisk kapasitet. Som følge av endotel-dysfunk-

sjon ses også ofte paradoks vasokonstriksjon som respons på vasodilatoriske stimuli. Dette kan gi klinisk angina pectoris ved fysisk aktivitet på bakgrunn av karspasm, uten at det foreligger aterosklerotisk obstruksjon i de epikardiale arterier.

Endotel-dysfunksjon disponerer i seg selv for aterosklerose, men også for akutt trombose som følge av plateaktivering uavhengig av aterosklerose i koronararkene. Endotel-dysfunksjon er i prospektive studier identifisert som en selvstendig risikofaktor for hjer-teinfarkt og hjertedød (30). Risikoen er stor hos hypertonicere som røyker eller har sam-tidig insulinresistens, er overvektige eller har diabetes mellitus (30).

Oppgitte interessekonflikter: Eva Gerds har mottatt foredragshonorar fra MSD og Pfizer og reisetilskudd fra MSD, Pfizer, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb og Sanofi.

Rune Mo har mottatt honorar for foredrag og konsulentbistand fra AstraZeneca og Norsk Medisinaldepot.

Sverre E. Kjeldsen har mottatt honorar og/eller reisetilskudd fra AstraZeneca, Bayer, Merck, Novartis, Pfizer og Pharmacia.

Per Omvik har mottatt foredragshonorar og/eller reisetilskudd fra MSD, AstraZeneca, Novartis, Sanofi og Pfizer.

Litteratur

- 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
- Frohlich ED. Risk mechanisms in hypertensive heart disease. *Hypertension* 1999; 34: 782–9.
- Arnett DK. Genetic contributions to left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 50–5.
- Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, Palmieri V, Liu JE, Paranicas M et al. Separate and joint effects of systemic hypertension and diabetes mellitus on left ventricular structure and function in American Indians (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2001; 87: 1260–5.
- Devereux RB, Bella JN, Boman K, Gerds E, Nieminen MS, Rokkedal J et al. Echocardiographic left ventricular geometry in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. The LIFE study. *Blood Press* 2001; 10: 74–82.
- Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol. The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Circulation* 2003; 108: 684–90.
- Okin P, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 417–23.
- Park SH, Shub C, Nobrega TP, Bailey KR, Seward JB. Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 119–28.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–8.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relations of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345–2.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1970; 72: 813–22.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–6.
- Devereux RB, Dahlöf B, Levy D, Pfeffer MA. Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease left ventricular hypertrophy in systemic hypertension (the PRESERVE trial). *Am J Cardiol* 1996; 78: 61–5.
- Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985; 312: 277–83.
- Devereux RB, Palmieri V, Liu JE, Wachtell K, Bella JN, Boman K et al. Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction study. *J Hypertens* 2002; 20: 1445–50.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Devereux RB, Bella JN, Palmieri V, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN et al. Left ventricular systolic dysfunction in a biracial sample of hypertensive adults: The Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Hypertension* 2001; 38: 417–23.
- Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR et al. A population-based assessment of left ventricular systolic dysfunction in middle-aged and older adults: the Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001; 141: 439–46.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–62.
- Dahlöf B, Lindholm LK, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–5.
- Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Berge KG, Cohen JD et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212–6.
- Iarussi D, Caruso A, Galderisi M, Covino FE, Dialletto G, Bossone E et al. Association of left ventricular hypertrophy and aortic dilatation in patients with acute thoracic aortic dissection. *Angiology* 2001; 52: 447–55.
- Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105: 1928–33.
- Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension* 2002; 39: 739–43.
- Omvik P, Lund-Johansen P. Hemodynamic response to exercise in hypertension and its modulation by anti-hypertensive therapy. I: Safar ME, Fouad-Tarazi FM, red. *The heart in hypertension*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1989: 370–94.
- Gerds E, Bjornstad H, Toft S, Devereux RB, Omvik P. Impact of diastolic Doppler indices on exercise capacity in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy (a LIFE substudy). *J Hypertens* 2002; 20: 1223–9.
- Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Failure Rev* 2002; 7: 29–49.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.
- Cuspidi C, Lonati L, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Michev I et al. Cardiovascular risk stratification in hypertensive patients: impacts of echocardiography and carotid ultrasonography. *J Hypertens* 2001; 19: 375–80.
- Schachinger V, Britten MB, Zeiber AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–906.