

Padrão de Remodelação e Função Ventricular em Ratos Expostos à Fumaça do Cigarro

Remodeling Pattern and Ventricular Function in Rats Exposed to Cigarette Smoke

Paula S. Azevedo, Marcos F. Minicucci, Beatriz B. Matsubara, Luiz S. Matsubara, Daniella R. Duarte, Sergio A. R. Paiva, Leonardo A. M. Zornoff

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Botucatu, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A relevância do padrão de remodelação no modelo de ratos expostos à fumaça do cigarro não é conhecida.

Objetivo: Analisar a presença de diferentes padrões de remodelação nesse modelo e sua relação com a função ventricular.

Métodos: Ratos fumantes (n=47) foram divididos de acordo com o padrão de geometria, analisado pelo ecocardiograma: normal (índice de massa normal e espessura relativa normal), remodelação concêntrica (índice de massa normal e espessura relativa aumentada), hipertrofia concêntrica (índice de massa aumentado e espessura relativa aumentada) e hipertrofia excêntrica (índice de massa aumentado e espessura relativa normal).

Resultados: Os ratos fumantes apresentaram um dos quatro padrões de geometria: padrão normal, 51%; hipertrofia excêntrica, 32%; hipertrofia concêntrica, 13% e remodelação concêntrica, 4%. Os grupos normal e hipertrofia excêntrica apresentaram menores valores de fração de ejeção e porcentagem de encurtamento que o grupo hipertrofia concêntrica. Treze animais (28%) apresentaram disfunção sistólica, detectada pela fração de ejeção e pela porcentagem de encurtamento. Na análise de regressão univariada, os padrões de geometria e o índice de massa não foram fator de predição de disfunção ventricular ($p > 0,05$). Por outro lado, o aumento da espessura relativa da parede foi fator de predição de disfunção ventricular na análise univariada ($p < 0,001$) e na análise multivariada, após ajuste para o índice de massa ($p = 0,003$).

Conclusão: Ratos expostos à fumaça do cigarro apresentam um dos quatro diferentes padrões de remodelação. Entre as variáveis geométricas analisadas, somente o aumento da espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo foi fator de predição de disfunção ventricular nesse modelo. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 224-228)

Palavras-chave: Remodelação, geometria, função ventricular, tabagismo.

Abstract

Background: The relevance of the remodeling pattern in the model of rats exposed to cigarette smoke is not known.

Objective: Analyzing the presence of different remodeling patterns in this model and its relation with the ventricular function.

Methods: Smoking rats (n=47) have been divided according to the geometry pattern, analyzed by echocardiogram: normal (normal mass index and normal relative wall thickness), concentric remodeling (normal mass index and increased relative wall thickness), concentric hypertrophy (increased mass index and increased relative wall thickness) and eccentric hypertrophy (increased mass index and normal relative wall thickness).

Results: Smoking rats presented one of the following geometry patterns: normal pattern, 51%; eccentric hypertrophy; 32%; concentric hypertrophy, 13% and concentric remodeling, 4%. The normal and eccentric hypertrophy groups presented smaller ejection fraction values and fractional shortening than the concentric hypertrophy group. Thirteen animals (28%) presented systolic dysfunction detected by the ejection fraction and by fractional shortening. In the single regression analysis, geometry patterns and mass index could not predict ventricular dysfunction ($p < .$). On the other hand, the increased relative thickness of the wall could predict ventricular dysfunction in the single regression analysis ($p < 0,001$) and in the multiple regression analysis after adjustment to the mass index ($p = 0,003$).

Conclusion: Rats exposed to cigarette smoke presented one of the four different remodeling patterns. Among the geometric variables analyzed, only the increased relative thickness of the left ventricle wall could predict ventricular dysfunction in this model. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 209-212)

Key words: Remodelling; geometry ; ventricular function; smoking.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Leonardo Antônio Mamede Zornoff •

Departamento de Clínica Médica - Rubião Jr - 18618-000 - Botucatu, SP - Brasil

E-mail: lzornoff@cardiol.br, lzornoff@fmb.unesp.br

Artigo recebido em 14/05/09; revisado recebido em 29/06/09; aceito em 09/07/09

Introdução

Define-se remodelação como variações gênicas, moleculares, celulares e intersticiais cardíacas, que vão se manifestar clinicamente por alterações no tamanho, massa, geometria e função do coração, em resposta a determinada agressão¹⁻³. O processo de remodelação desempenha papel fundamental na fisiopatologia da disfunção ventricular. Ao reagir à determinada agressão, as alterações genéticas, estruturais e bioquímicas desse processo vão resultar em progressiva deterioração da capacidade funcional do coração^{4,6}.

Aspecto relevante é que em pacientes hipertensos, observou-se que a remodelação secundária à hipertensão arterial pode resultar em diferentes padrões de geometria. Utilizando como variáveis ecocardiográficas o índice de massa e a espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo (VE), os pacientes foram divididos em quatro diferentes padrões de geometria: normal (índice de massa normal e espessura relativa normal), remodelação concêntrica (índice de massa normal e espessura relativa aumentada), hipertrofia concêntrica (índice de massa aumentado e espessura relativa aumentada) e hipertrofia excêntrica (índice de massa aumentado e espessura relativa normal). Dado importante a ser considerado é que o padrão de remodelação foi preditor de eventos cardiovasculares⁷.

Recentemente, diferentes trabalhos mostraram que a exposição à fumaça do cigarro resulta em remodelação cardíaca em ratos, com prejuízo da função ventricular⁸⁻¹⁵. No entanto, a importância do padrão de remodelação cardíaca, nesse modelo, não é conhecida. Assim, o objetivo desse estudo foi analisar a presença de diferentes padrões de remodelação e sua relação com a função ventricular no modelo de ratos expostos à fumaça do cigarro.

Métodos

O protocolo experimental do presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) de nossa instituição estando em conformidade com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

Protocolo e grupos experimentais

Ratos Wistar, machos, pesando entre 200g e 230g, foram alocados em 2 grupos experimentais: 1) grupo C, n=30 – formado por animais não expostos à fumaça do cigarro; 2) grupo F, n=47 – formado pelos animais que foram expostos à fumaça de cigarro por período de 2 meses.

Posteriormente, os animais do grupo F foram classificados de acordo com o padrão de remodelação: normal (índice de massa normal e espessura relativa normal), remodelação concêntrica (índice de massa normal e espessura relativa aumentada), hipertrofia concêntrica (índice de massa aumentado e espessura relativa aumentada) e hipertrofia excêntrica (índice de massa aumentado e espessura relativa normal).

Para expor os animais à fumaça do cigarro, foi utilizado o método padronizado em nosso laboratório⁸⁻¹³. Durante a primeira semana, a fumaça foi liberada a uma taxa de 5 cigarros, duas vezes por dia no período da tarde, com

intervalos de descanso de 10 minutos. O número de cigarros foi aumentado para uma taxa de 10 cigarros/30 minutos, duas vezes no período da manhã e duas no período da tarde, até o final do período de estudo.

Avaliação morfológica e funcional pelo ecocardiograma

Vinte e quatro horas após o fim do período de observação, os animais foram submetidos ao estudo ecocardiográfico. Utilizou-se equipamento da Philips (modelo TDI 5500) dotado de transdutor multifrequencial até 12 MHz. As estruturas cardíacas foram medidas de acordo com as recomendações da American Society of Echocardiography/ European Association of Echocardiography¹⁶. As medidas foram feitas pelo mesmo observador, sem conhecimento a que grupos pertenciam os animais. Para a espessura relativa da parede do VE, foi utilizada a fórmula: $(ERP = 2 \times \text{espessura da parede posterior}(EP)/\text{diâmetro diastólico})$. A espessura relativa foi considerada aumentada quando $> 0,42$ ¹⁶. Para o índice de massa (IMVE), foi utilizada a fórmula: $IMVE = MVE/PC$, onde $MVE = \{[(DDVE + (2 \times EP)^3 - (DDVE)^3) \times 1,04]/1000$ e PC é o peso corporal do animal. O índice de massa foi considerado aumentado quando $> 1,733$. Esse valor corresponde aos valores acima do percentil 75% encontrado nos animais controle. Para o diagnóstico de disfunção ventricular sistólica, consideramos os valores abaixo de 49% para a porcentagem de encurtamento e abaixo de 0,87 para a fração de ejeção. Esses valores correspondem aos valores abaixo do percentil 25% encontrado nos animais controle.

Método estatístico

As comparações foram feitas pela ANOVA de uma via, complementadas pelo teste de Tukey, quando os dados apresentaram distribuição normal. Quando os dados não apresentaram distribuição normal, as comparações entre os grupos foram feitas pelo teste de Kruskal-Wallis. Os dados foram expressos em média \pm desvio padrão (para distribuição normal) ou mediana com os percentis 25 e 75 (para distribuição não normal). A análise dos fatores de predição de disfunção ventricular foi realizada pela análise de regressão simples. O nível de significância foi 5%. As análises estatísticas foram feitas com o programa SigmaStat for Windows v3.5 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultados

Considerando o padrão geométrico dos animais controle, 20 animais apresentaram padrão normal, 5 tiveram hipertrofia excêntrica, 2 apresentaram hipertrofia concêntrica e 3 tiveram remodelação concêntrica. Em relação às medidas das dimensões cardíacas, os resultados dos animais controle foram: DDVE (7,13 \pm 0,68 mm), parede posterior (1,39 \pm 0,27 mm) espessura relativa da parede (0,40 \pm 0,14) e índice de massa (1,5 \pm 0,31 g/kg).

Considerando os nossos ratos expostos à fumaça do cigarro, os animais apresentaram um dos quatro padrões de geometria, nas seguintes porcentagens: padrão normal, 51%; hipertrofia excêntrica, 32%; hipertrofia concêntrica, 13% e remodelação concêntrica, 4%. Pelo fato de apenas dois animais terem apresentado o padrão remodelação concêntrica, esses animais não foram incluídos nas análises posteriores.

Os resultados da análise ecocardiográfica, de acordo com o padrão de remodelação, estão na Tabela 1. Podemos observar que o diâmetro do átrio esquerdo foi maior na hipertrofia excêntrica que no padrão normal. Os padrões normal e hipertrofia excêntrica apresentaram maiores valores do diâmetro da cavidade ventricular que o grupo hipertrofia concêntrica, tanto na sístole como na diástole. Em relação ao índice de massa do VE, os animais dos grupos de hipertrofia (concêntrica e excêntrica) apresentaram maiores valores que o grupo normal. Em relação à espessura relativa da parede do VE, os animais do padrão normal apresentaram menores valores que o padrão hipertrofia concêntrica. Considerando a função sistólica, os grupos de padrão normal e hipertrofia excêntrica apresentaram menores valores de fração de ejeção e porcentagem de encurtamento que o grupo hipertrofia concêntrica. Não houve diferenças entre os grupos em relação à função diastólica.

Considerando os animais fumantes, 13 animais (28%) apresentaram disfunção sistólica, detectada pela fração de ejeção e pela porcentagem de encurtamento. Esses animais apresentaram apenas dois padrões de geometria: 61% apresentaram padrão de geometria normal e 39% apresentaram padrão de hipertrofia excêntrica.

Em relação aos fatores de predição de disfunção ventricular, analisamos a influência do índice de massa, da espessura relativa da parede e o padrão de geometria. Na análise de regressão univariada, os padrões de geometria e o índice de massa não foram fator de predição de disfunção ventricular ($p > 0,05$). Por outro lado, o aumento da espessura relativa da parede foi fator de predição de disfunção ventricular na

análise univariada ($p < 0,001$) e na análise multivariada após ajuste para o índice de massa ($p = 0,003$).

Discussão

Diversos trabalhos mostraram que a exposição à fumaça do cigarro resulta em remodelação cardíaca, no modelo do rato, com queda dos índices de função sistólica⁸⁻¹⁵. Considerando a falta de informações sobre a relevância do padrão de remodelação no modelo de ratos expostos à fumaça do cigarro, o objetivo desse estudo foi analisar a presença de diferentes padrões de remodelação e sua relação com a função ventricular nesse modelo.

A primeira informação relevante do nosso trabalho foi que os animais expostos à fumaça do cigarro apresentaram um dos quatro padrões de geometria descritos: normal, hipertrofia excêntrica, hipertrofia concêntrica e remodelação concêntrica. Devemos considerar, entretanto, que os mecanismos envolvidos nessa variabilidade do padrão de geometria não são conhecidos.

Considerando a presença de um dos quatro diferentes padrões de remodelação, aspecto que merece atenção refere-se ao fato de que o mesmo fenômeno foi observado em estudos clínicos, em modelos de hipertensão arterial^{7,17}. No caso da hipertensão arterial, apesar dos mecanismos não serem completamente esclarecidos, os diferentes padrões de geometria são explicados por meio dos diferentes mecanismos fisiopatológicos para a hipertensão, com diferentes padrões hemodinâmicos. Desse modo, a geometria iria depender do grau de vasoconstrição, da intensidade da ativação de fatores neurohumorais e da presença de sobrecarga de volume¹⁷. Em nosso estudo, no entanto, os animais expostos à fumaça do cigarro apresentam as mesmas características. Assim, os nossos resultados sugerem que no modelo de exposição à fumaça do cigarro, animais com as mesmas características podem apresentar adaptações morfológicas diferentes mesmo frente a uma mesma agressão.

Em relação à relevância dos padrões de remodelação ventricular, no *Jackson Cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*, o tipo de hipertrofia foi associado com o tipo de disfunção ventricular. Assim, hipertrofia excêntrica foi associada com disfunção sistólica, enquanto que hipertrofia concêntrica foi associada com disfunção diastólica. Por outro lado, a remodelação concêntrica não esteve associada com disfunção ventricular¹⁸. No estudo MESA, entretanto, pacientes com remodelação concêntrica apresentaram disfunção sistólica, avaliada por meio de ressonância magnética¹⁹. Portanto, a associação entre a geometria e a disfunção ventricular ainda é alvo de controvérsia. Em nosso estudo, apenas os animais com padrões de geometria normal e hipertrofia excêntrica apresentaram disfunção sistólica. Outro aspecto a ser considerado é que diferentes autores mostraram que o padrão de remodelação pode ter implicações prognósticas. Assim, em pacientes com hipertensão, o padrão de hipertrofia concêntrica foi associado com risco aumentado de eventos cardiovasculares em relação aos outros padrões de geometria²⁰. Adicionalmente, estudos sugerem que a remodelação concêntrica está associada a aumento de risco de eventos cardiovasculares²¹⁻²⁶. Por

Tabela 1 - Dados ecocardiográficos de acordo com a geometria

Variável	Normal (n=24)	Hipertrofia Excêntrica (n=15)	Hipertrofia Concêntrica (n=6)
Peso (g)	386 ± 65 ^a	377 ± 42 ^a	328 ± 65 ^a
FC (bpm/min)	295 ± 39 ^a	292 ± 45 ^a	331 ± 31 ^a
AE (mm)	3,98 ± 0,57 ^a	4,59 ± 0,61 ^b	4,33 ± 0,65 ^{ab}
DDVE (mm)	7,42 ± 0,72 ^a	7,84 ± 0,50 ^a	6,72 ± 0,59 ^b
DSVE (mm)	3,59 ± 0,69 ^a	3,83 ± 0,43 ^a	2,80 ± 0,72 ^b
IMVE (g/kg)	1,51 ± 0,17 ^a	2,00 ± 0,31 ^b	2,10 ± 0,28 ^b
PPVE (mm)	1,23 ± 0,10 ^a	1,40 ± 0,16 ^b	1,57 ± 0,14 ^c
ERP	0,32(0,30-0,38) ^a	0,35(0,33-0,41) ^{ab}	0,44(0,43-0,45) ^b
FE	0,88 ± 0,04 ^a	0,88 ± 0,02 ^a	0,92 ± 0,03 ^b
% ENC	52 ± 5,8 ^a	51 ± 3,4 ^a	59 ± 8 ^b
E/A	1,52 ± 0,35 ^a	1,48 ± 0,37 ^a	1,22 ± 0,23 ^a

AE - diâmetro do átrio esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE - diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; PPVE - espessura diastólica da parede posterior; ERP - espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo; IMVE - índice de massa do ventrículo esquerdo; % ENC - fração de encurtamento; FE - fração de ejeção. Os dados estão expressos em média ± desvio padrão (para distribuição normal) ou mediana com os percentis 25 e 75 (para distribuição não normal). A presença de letras diferentes indica diferença estatisticamente significante.

outro lado, outros estudos encontraram que a geometria não esteve associada com pior prognóstico²⁷⁻²⁹, indicando que a relevância do padrão de remodelação em pacientes hipertensos permanece por ser determinada. Em nosso estudo, os padrões de geometria não foram fatores de predição de disfunção ventricular sistólica. Portanto, no modelo de ratos expostos à fumaça do cigarro, o padrão de remodelação não apresentou relevância em relação à função cardíaca.

Outro aspecto a ser considerado em nosso estudo refere-se à importância da espessura relativa do VE. Em estudo clínico com pacientes hipertensos, o índice de massa foi mais importante que a espessura relativa da parede como fator prognóstico²⁹. Em pacientes com infarto agudo do miocárdio, o padrão de geometria, o índice de massa e a espessura relativa da parede foram fatores preditores independentes de óbito³⁰. Em nosso estudo, entre as variáveis geométricas analisadas, a espessura relativa da parede foi a única variável preditora de disfunção ventricular, enfatizando a importância dessa variável no modelo de ratos fumantes.

Em conclusão, ratos expostos à fumaça do cigarro apresentam um dos quatro diferentes padrões de remodelação. Entre as variáveis geométricas analisadas, somente o aumento da espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo foi fator de predição de disfunção ventricular nesse modelo.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990; 81: 1161-72.
2. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res*. 1985; 57: 84-95.
3. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling- concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 569-82.
4. Zornoff LAM, Paiva SAR, Duarte DR, Spadaro J. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92: 150-6.
5. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med*. 2001; 110: 375-46S.
6. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev*. 1999; 79: 215-62.
7. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19: 1550-8.
8. Paiva SAR, Zornoff LAM, Okoshi MP, Okoshi K, Cicogna AC, Campana AO. Behavior of cardiac variables in animals exposed to cigarette smoke. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 81: 221-8.
9. Castardeli E, Paiva SAR, Matsubara BB, Matsubara LS, Minicucci MF, Azevedo PS, et al. Chronic cigarette smoke exposure results in cardiac remodeling and impaired ventricular function in rats. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84: 320-4.
10. Zornoff LAM, Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Okoshi K, Dal Pai-Silva, et al. Beta-carotene supplementation attenuates cardiac remodeling induced by one-month tobacco-exposure in rats. *Tox Sci*. 2006; 90: 259-66.
11. Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Minicucci MF, Azevedo PS, Campana AO, et al. Cigarette smoke exposure intensifies ventricular remodeling process following myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86: 276-82.
12. Castardeli E, Duarte DR, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Tobacco smoke-induced left ventricular remodeling is not associated with metalloproteinase-2 or -9 activation. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9: 1081-5.
13. Castardeli E, Duarte DR, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Exposure time and ventricular remodeling induced by tobacco smoke exposure in rats. *Med Sci Monit*. 2008; 14: BR62-66.
14. Houdi AA, Dowell RT, Diana JN. Cardiovascular responses to cigarette smoke exposure in restrained conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 275: 646-53.
15. Gu L, Pandey V, Geenen DL, Chowdhury SAK, Piano MR. Cigarette smoke-induced left ventricular remodeling is associated with activation of mitogen-activated protein kinases. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 1057-64.
16. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18: 1440-63.
17. Dávila DF, Donis JH, Odreman R, Gonzalez M, Landaeta. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: should echocardiography guide the pharmacological treatment? *Int J Cardiol*. 2008; 124: 134-8.
18. Fox E, Taylor J, Taylor H, Han H, Samdarshi T, Arnett D, et al. Left ventricular geometric pattern in the Jackson Cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: clinical correlates and influences on systolic and diastolic dysfunction. *Am Heart J*. 2007; 153: 238-44.
19. Rosen BD, Edvardsen T, Lai S, Castillo E, Pan L, Jerosch-Herold M, et al. Left ventricular concentric remodeling is associated with decreased global and regional systolic function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2005; 112: 936-8.
20. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 114: 345-52.
21. de Simone G, Kitzman DW, Chinali M, Oberman A, Hopkins PN, Rao DC, et al. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1039-45.
22. Gardin JM, McClellan R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopfenstein HS, et al. M-mode echocardiographic predictors of six-to-seven year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 1051-7.
23. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartocchini C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle

Artigo Original

- in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25: 871-8.
24. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension.* 2004; 43: 731-8.
25. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Manente BM, Cucurullo F, Mezzetti A. Prognostic value of left ventricular concentric remodeling in uncomplicated mild hypertension. *Am J Hypertens.* 2004; 17: 1035-9.
26. Di Tullio MR, Zwas DR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left ventricular mass and geometry and the risk of ischemic stroke. *Stroke.* 2003; 34: 2380-4.
27. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 1996; 78: 197-202.
28. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25: 879-84.
29. Ghali JK, Liao Y, Cooper RS. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 1635-40.
30. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JM, Bourgoun M, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008; 1: 582-91.