

Ischemia miocardica e rilascio di ormoni vasoconstrictori nell'ipertensione associata ad insufficienza renale cronica: possibile ruolo della malattia coronarica dei piccoli vasi

C. Napoli^{1,2}, F. Di Gregorio^{3,4}, P. Sorice¹, M. Leccese⁵, L. Mansi³, A. Liguori¹

Dipartimento di Medicina, ¹Divisione di Cardiologia-CCU, Divisione di Nefrologia ed Emodialisi, Ospedale Regionale dei Pellegrini, Napoli; ²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Napoli Federico II; ³Istituto di Scienze Radiologiche, Servizio di Medicina Nucleare, II Università di Napoli; ⁴Divisione di Medicina Nucleare, Ospedale di Udine; ⁵Divisione di Medicina Interna, Policlinico Casilino, Roma

L'ipertensione arteriosa induce alterazioni sia sulla geometria cardiaca sia sul flusso coronarico causando un elevato rischio cardiovascolare (1). L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è responsabile di un aumento dell'incidenza di morbidità e mortalità per eventi cardiovascolari (2), e rappresenta un rischio indipendente nel paziente uremico dove spesso si presenta nella forma asimmetrica (3-5).

Il complesso scenario fisiopatologico che accompagna il paziente affetto da ipertensione arteriosa, comprende anche il rilascio di fattori ormonali. D'altra parte, anche l'insufficienza renale cronica (IRC) influenza di per sé la risposta neuroendocrina (6-8). Pertanto nei pazienti uremici ipertesi si osserva una condizione patologica e neuroendocrina derivante sia dalla ipertensione arteriosa sia dalla IRC. In tale contesto, diversi mediatori bioumorali partecipano alla patogenesi della ischemia miocardica (9). Inoltre, è stato suggerito come una iperattività sim-

patica sia in correlazione con l'IVS in pazienti uremici (10). Alti livelli del peptide vasoconstrictore endotelina-1 (ET-1) sono stati riscontrati nell'ipertensione arteriosa (11-13) e nell'IRC (13,14). Ma sia l'ET-1 (15-21) sia l'iperattività simpatica (22-24) sembrano essere implicati nell'ischemia miocardica, ed un ruolo diretto dell'adrenalina è stato ipotizzato nella formazione della placca aterosclerotica (25). Infine, l'ET-1 aumenta l'azione vasoconstrictrice della norepinefrina nell'uomo (18). Queste evidenze suggeriscono che l'ET-1 ed il sistema simpatico possano giocare un ruolo nella patogenesi dell'ischemia miocardica in pazienti ipertesi affetti da IRC. In uno studio precedente, abbiamo dimostrato come questa ipotesi sia corretta (26). Lo scopo del presente studio è stato di ampliare la casistica studiata e di includere un elevato numero di pazienti con studio coronarografico al fine di indagare la causa dell'aumentata incidenza di ischemia miocardica in questi pazienti.

Metodi

Pazienti

Abbiamo selezionato 65 controlli affetti da ipertensione essenziale e 42 pazienti affetti da ipertensione arteriosa e concomitante IRC. Pazienti erano esclusi dallo studio se affetti da diabete, ipertensione secondaria, cardiomiopatie primitive, valvulopatie, aritmie atriali e ventricolari, o con età > 72 anni. Al fine di evitare disparità in partenza tra i due gruppi, la cardiopatia ischemica era indagata dal rilievo della storia anamnestica, ECG a riposo e da sforzo, thallium-201 imaging, ed ecocardiografia standard. Le cause di IRC erano: glomerulonefrite cronica (n=18), nefrite interstiziale (n=12), rene policistico (n=12). 36 dei 42 pazienti ipertesi con IRC erano in trattamento con emodialisi in buffer acetato. I due gruppi di pazienti ipertesi avevano una pressione arteriosa > 150/95 mm Hg rilevata a più riprese durante il controllo

ambulatoriale, in assenza di trattamento farmacologico.

Parametri ecocardiografici

I pazienti ipertesi essenziali erano studiati di routine. I pazienti ipertesi con IRC erano esaminati 24 ore dopo la sessione dialitica. B-mode e M-mode Eco-Doppler erano eseguiti con sonde da 2.25 a 3.0 MHz ed i tracings erano registrati a 50 mm/sec. Le misurazioni erano effettuate secondo le indicazioni fornite dall'American Society of Echocardiography (27), e precedentemente descritte in dettaglio (5, 26). La wall-motion era misurata con la suddivisione in 24 segmenti del miocardio (26). Per ogni segmento si faceva riferimento ad una 5-point scale (0= normal, 1= mild hypokinetic, 2= moderate hypokinetic, 3= severe ipokinetic, 4= akinetic). Veniva anche effettuata la misurazione computerizzata del wall thickening (28) definita come (%WT):

$$\frac{T \text{ end-systolic} - T \text{ end-diastolic} \times 100}{T \text{ end-diastolic}}$$

La procedura in dettaglio è stata precedentemente descritta dal nostro gruppo (26). Gli archi da 0° a 180° erano l'espressione di segmenti anteriori miocardici (settale, anteriore, laterale), mentre gli archi da 180° a 360° erano rappresentativi della porzione posteriore (28).

Scintigrafia miocardica

La ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitril (MIBI) single photon emission computed tomography (SPECT) imaging è stata effettuata secondo il same-day protocol ed utilizzando la sequenza rest-stress (29). La precisa struttura del MIBI è ^{99m}Tc (MIBI)⁶⁺ (Cardiolite, Du Pont Radipharma, Billerica, MA, U.S.A.), dove il MIBI è 2-methoxy-isobutyl-isonitrile. A riposo 7 mCi di ^{99m}Tc-MIBI erano iniettati endovena. La procedura di acquisizione delle immagini da parte di una camera rotante (Siemens Orbiter 75, Germany) è stata descritta in dettaglio dal nostro gruppo (26). L'uptake di ^{99m}Tc-MIBI era valutato mediante computer sulla base di un visual score con un 5-point grading system (0= normal, 1= mild reduction, 2=moderate reduction, 3= severe reduction and 4= absent uptake). L'ischemia miocardica segmentale

era definita mild ischemia (MI₁) (stress/rest segmental score: 2/0, 3/0, 4/1, 4/0), moderate ischemia (MI₂) (stress/rest segmental score: 2/1, 3/1, 4/2), severe ischemia (SI) (stress/rest segmental score: 3/2, 4/3) o scar (S) (stress/rest segmental score: 2/2, 3/3, 4/4). I pazienti erano sottoposti a test da sforzo su cicloergometro al fine di raggiungere un doppio prodotto di almeno 25000 o l'80% della frequenza cardiaca.

Ormoni

La concentrazione nel plasma di norepinefrina e di endotelina-1 (ET-1) era valutata mediante RIA, come precedentemente descritto (30, 31). Il within-assay precision era dell'11.6% ed il between-assay precision era del 10.3%. La sensibilità dell' ET-1 assay era di 1.2 pg/mL.

Design dello Studio

Questo è un cross-sectional study. Tutti i pazienti interrompevano la terapia medica per almeno 5 giorni prima dello studio. Non vi erano differenze significative tra le terapie mediche impiegate nei due gruppi studiati. La funzionalità cardiaca era valutata ecocardiograficamente mediante due metodiche (wall motion and wall thickening analysis) eseguite a riposo ed all'acme dello sforzo. I medici nucleari eseguivano l'analisi MIBI-SPECT in cieco rispetto ai dati ecocardiografici. Le concentrazioni ormonali venivano determinate a riposo e all'acme dello sforzo. Lo studio era approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale Regionale dei Pellegrini. I pazienti davano il consenso informato allo studio.

Statistical analysis

I dati erano analizzati in cieco rispetto alle metodiche impiegate (ecocardiografia e MIBI-SPECT) e rispetto ai due gruppi di pazienti. I dati erano espressi come media ± standard deviation. Le comparazioni statistiche erano effettuate mediante Student t-test con Bonferroni's correction. Le correlazioni erano effettuate mediante least square analysis. Il Wilcoxon's one-sample rank sum test per dati appaiati era utilizzato per comparare i dati a riposo a quelli dello sforzo. L'agreement tra la MIBI-SPECT e l'ecocardiografia era valutata con la kappa statistic. Lo Spearman's test (rank correla-

tion) era impiegato per valutare le modifiche dei valori di ET-1 rispetto ai MIBI defects scores. La significatività statistica era accettata al 95% del confidence interval (p< 0.05).

Risultati

Pazienti

Il carico raggiunto durante il test da sforzo era simile nei due gruppi (Tab. I). Non vi erano differenze significative tra i due gruppi di pazienti per quanto attiene le principali caratteristiche (Tab. II). Di contro i pazienti ipertesi con IRC avevano un più severo grado di IVS (Tab. II), come atteso dalla letteratura (3-5,26). Il cardiac index era leggermente aumentato negli IRC e tale risultato è parzialmente dovuto alla fistola arteriovenosa (3-5,32), ed in parte all'anemia (3 4). Tuttavia, i nostri pazienti erano in trattamento con eritropoietina che aboliva lo stato di anemia (Tab. II). La creatinina correlava positivamente con la misura del septal thickness (r=0.58; p<0.01).

MIBI-SPECT and echocardiographic analysis

L'analisi segmentale mostrava una significativa tendenza ad un maggiore grado di ischemia da sforzo nei pazienti ipertesi con IRC (Tab. III e Fig. 1). L'analisi globale dei risultati ha dimostrato che tutti i segmenti miocardici erano interessati dal fenomeno senza prevalenza di una regione particolare (Tab. III). Nella Tabella IV si mostra la correlazione dei dati sulla cinetica miocardica forniti dall'ecocardiografia con la simultanea analisi segmentale della perfusione alla SPECT. Tali risultati ottenevano un'alta significatività statistica (Kappa statistics= 0.68, p<0.001). La misurazione del wall thickening, come menzionato, è indipendente dagli assi di riferimento e dall'abilità dell'operatore (28). Le regioni miocardiche con un systolic thickening <80% rispetto al baseline venivano considerate come ischemiche. La Figura 2 mostra come il % di wall thickening era significativamente più basso nei pazienti ipertesi con IRC. Tali risultati confermano ulteriormente come in questi pazienti il grado di ischemia miocardica cinetica risulti maggiore. Durante lo sforzo, il wall thickening correlava anche con il

wall motion score ($r = 0.73$, $p < 0.01$) ed il MIBI ischemic grade ($r = 0.80$, $p < 0.001$).

Anatomia coronarica

Al fine di identificare la causa dell'ischemia miocardica, alla fine dello studio 19 pazienti ipertesi IRC e 40 pazienti con IE con segni di moderata e severa ischemia erano sottoposti ad esame coronarografico (Tab. V). I risultati indicavano un significativo basso indice di lesioni coronariche emodinamicamente significative nei pazienti ipertesi con IRC rispetto ai pazienti con sola IE.

Ormoni vasoconstrictori

La Tabella VI mostra i risultati relativi al rilascio ormonale determinato a riposo ed in seguito a sforzo al cicloergometro. La concentrazione basale plasmatica di norepinefrina era significativamente elevata nei pazienti IRC e si manteneva tale dopo lo sforzo. Simili dati erano ottenuti con le concentrazioni plasmatiche di ET-1.

Dopo lo sforzo vi era una significativa correlazione tra l'incremento nella concentrazione della norepinefrina ($r = 0.55$, $p < 0.01$) ed i segmenti ischemici alla MIBI-SPECT nei pazienti ipertesi con IRC. L'incremento nella concentrazione di ET-1 e SPECT era positivo nei due gruppi (IE: $r = 0.45$, $p < 0.05$; IRC: $r = 0.63$, $p < 0.01$). Infine, la condizione di IRC (creatinina) correlava con i livelli di ET-1 ($r = 0.37$; $p < 0.05$).

Discussione

Il nostro studio conferma il dato che i pazienti ipertesi con IRC hanno un'elevata incidenza di ischemia miocardica (26) valutata con MIBI-SPECT e funzionalmente mediante lo studio ecocardiografico della contrattilità miocardica (wall motion e wall thickening). Lo studio simultaneo di questi due indici altamente correlati (33) risulta anche associato a ridotto consumo di acidi grassi (34, 35). L'aumento della casistica ha anche confermato che l'ischemia miocardica era anche associata ad aumento significativo di norepinefrina ed ET-1 (26), due importanti ormoni vasoconstrictori. In questo studio abbiamo anche eseguito esame coronarografico nei pazienti che avevano presentato segni di ischemia miocardica. I risultati hanno dimostrato come il

TAB. I - PARAMETRI EMODINAMICI DURANTE IL TEST DA SFORZO NEI DUE GRUPPI DI PAZIENTI

	IE		IRC		p
	Riposo	Stress	Riposo	Stress	
Maximal Workload (W)		100 (75-125)		100 (75-125)	NS
Pressione sistolica (mmHg)	171 ± 18	232 ± 19	173 ± 19	227 ± 20	NS
Frequenza (b/min)	77 ± 8	142 ± 28	75 ± 9	149 ± 29	NS

TAB. II - CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

	IRC	IE	p Value
n	42	65	
Età (anni)	54 ± 11	57 ± 10	ns
Sesso (M:F)	28 : 14	41 : 24	
Body Surface (m ²)	1.9 ± 0.2	1.8 ± 0.2	ns
Durata dell'ipertensione (anni)	7.9 ± 2.6	8.5 ± 3.5	ns
Creatinina (mg/dl)	6.5 ± 1.5	1.0 ± 0.3	$p < 0.003$
Clearance Creatinina (ml/min)	16.5 ± 9.2	109 ± 19	$p < 0.001$
Hemoglobin (g/dl)	12.2 ± 0.9	12.6 ± 0.8	ns
Hematocrit (%)	37 ± 3	43 ± 4	$p < 0.05$
Total cholesterol (mg/dl)	250 ± 28	219 ± 24	$p < 0.05$
LDL-cholesterol (mg/dl)	149 ± 25	115 ± 18	$p < 0.05$
HDL-cholesterol (mg/dl)	34 ± 4	35 ± 3	ns
Tryglicerides (mg/dl)	231 ± 29	181 ± 30	$p < 0.05$
Systolic pressure (mmHg)	171 ± 18	173 ± 19	ns
Diastolic pressure (mmHg)	120 ± 9	119 ± 10	ns
Heart rate (beats/min)	77 ± 8	75 ± 9	ns
Cardiac index (L/min/m ²)	3.2 ± 0.6	3.0 ± 0.5	ns
Stroke index (ml/min/m ²)	38 ± 8	37 ± 9	ns
Total peripheral resistance (U/m ²)	45 ± 15	46 ± 16	ns
LV stroke work (mmHg mL/m ²)	85 ± 21	84 ± 19	ns
Fractional fiber shortening (%)	37 ± 6	43 ± 7	$p < 0.05$
Wall thickness/radius ratio	0.7 ± 0.05	0.5 ± 0.03	$p < 0.05$
LV muscle mass index (g/BSA)	180 ± 25	134 ± 20	$p < 0.01$
Septal thickness (mm)	15.2 ± 2.3	11.2 ± 2.1	$p < 0.01$
Posterior wall thickness (mm)	11.0 ± 1.8	10.8 ± 1.9	ns
LV end-diastolic diameter (cm/m ²)	2.4 ± 0.1	2.3 ± 0.2	ns
LV ejection fraction (%)	56 ± 4	55 ± 5	ns
End diastolic volume index (ml/m ²)	55 ± 8	58 ± 7	ns
Velocity of circumferential fiber shortening (circ/sec)	1.30 ± 0.2	1.44 ± 0.3	$p < 0.05$

TAB. III - ANALISI SEGMENTALE DI 100 SEGMENTI DI 42 PAZIENTI IRC E 65 PAZIENTI IE

	Anteriore	Laterale	Inferiore	Setto	Apice
IRC					
N	9	11	8	10	10
MI ₁	6*	5	5	7*	6
MI ₂	2	4*	6*	3	3*
SI	2*	0	1	0	1
S	1	0	0	0	0
IE					
N	14	14	12	15	15
MI ₁	3	4	5	3	4
MI ₂	2	2	2	2	1
SI	0	0	1	0	0
S	1	0	0	0	0

Legenda: N: normal tracer uptake; MI₁: mild ischemia; MI₂: moderate ischemia; SI: severe ischemia; S: scar. * = $p < 0.05$ vs IE

TAB. IV - ANALISI COMPARATIVA SEGMENTALE TRA ECOCARDIOGRAFIA (WALL MOTION SCORE) E SPECT ALL'ACME DELLO SFORZO NEI DUE GRUPPI DI PAZIENTI

ECOCARDIOGRAFIA					
SPECT	0	1	2	3	4
IRC (n=42)					
0	27	3	0	0	0
1	0	36	1	0	0
2	0	0	25	3	0
3	0	0	2	3	0
4	0	0	0	0	1
IE (n=65)					
0	56	1	2	0	0
1	0	19	1	0	0
2	0	0	15	1	0
3	0	0	0	4	0
4	0	0	0	0	1

Exact agreement 91%, kappa = 0.68, $p < 0.001$

78.9% dei pazienti ipertesi con IRC non presentasse lesioni coronariche emodinamicamente significative. Questo dato suggerisce che la causa dell'ischemia miocardica in questi pazienti possa essere dovuta alla malattia coronarica dei piccoli vasi (small vessel intramyocardial disease). Questa condizione fisiopatologica contribuisce all'aumento del ri-

schio cardiovascolare nei pazienti ipertesi con associata IRC.

I pazienti ipertesi con IRC sono soggetti a diversi disturbi cardiovascolari, ad esempio una precoce disfunzione diastolica (36), che risulta associata ad elevati livelli di ET-1 (37). D'altra parte, nell'ipertensione arteriosa la riserva coronarica è ridotta con la presenza della IVS

(38-40). L'IVS può quindi determinare ulteriori richieste di ossigeno, in special modo se coesiste la malattia coronarica dei piccoli vasi (41). Poiché i nostri pazienti ipertesi con IRC avevano una significativa IVS, questa condizione può predisporli ad ulteriori richieste metaboliche che complicherebbero la small vessel intramyocardial disease.

L'indagine ventricolografica radionuclidica può presentare alcune difficoltà a causa della presenza di IVS (42). Pertanto, la MIBI-SPECT è l'indagine di prima scelta in questa situazione (43). La differenza di IVS tra i due gruppi poteva deporre a favore di una differente riserva coronarica come possibile causa dell'ischemia miocardica. Tuttavia, tale ischemia risultava distribuita omogeneamente nel miocardio. Inoltre, l'esame coronarografico ha scartato questa possibilità. I nostri dati sono indirettamente supportati dall'evidenza che l'angina pectoris nei pazienti uremici ha un quadro coronarografico normale (44), e che in un modello sperimentale di uremia si assiste ad un decremento della vascolarizzazione (45). Infine, i dati dei pazienti ipertesi con IRC sono molto simili per incidenza di ischemia miocardica a quelli dei pazienti ipertesi con aldosteronismo primario (46) suggerendo una possibile spiegazione patogenetica comune.

In accordo con la letteratura (47) i nostri pazienti con IRC presentavano una moderata dislipidemia, che poteva contribuire alla maggiore incidenza di ischemia miocardica. Sia la norepinefrina sia l'ET-1 sono state associate allo sviluppo della cardiopatia ischemica (9, 15, 17, 18, 20-23). Alti livelli di ET-1 sono anche associati all'ipertensione arteriosa ed all'uremia cronica (14, 15). Questi ormoni vasoconstrictori possono interagire tra di loro e favorire l'ischemia miocardica. A tal riguardo, l'infusione centrale (48) e periferica (17) di ET-1 potenzia l'azione della norepinefrina, mentre l'ET-1 produce anche effetti diretti sul circolo coronarico (48). Pertanto, l'abnorme rilascio di ET-1 e di norepinefrina, sia in condizione di riposo sia dopo lo sforzo, può contribuire a generare ischemia miocardica in pazienti ipertesi con IRC.

In conclusione, i nostri risultati confermano che i pazienti ipertesi con IRC hanno un'elevata incidenza di ischemia miocardica associata ad aumento significativo del rilascio di norepinefrina ed ET-1. Lo studio coronarografico ha mo-

TAB. V - ANATOMIA CORONARICA DEI PAZIENTI

	IRC (n=19)	IP (n=40)	p
Assenza di lesioni, n (%)	9 (47.36)	10 (25.0)	<0.05
Presenza di placche non emodinamicamente significative (<50 del lume vasale), n (%)	6 (31.57)	8 (20.0)	ns
Numero totale di pazienti senza lesioni significative, n(%)	15 (78.95)	18 (45.0)	<0.05
Numero totale di pazienti con lesioni significative, n (%)	4 (21.05)	22 (55.0)	<0.001
Discendente anteriore, n (%)	2 (9.1)	16 (40.0)	<0.001
Circonflesso, n (%)	2 (9.1)	11 (27.5)	<0.001
Coronaria destra, n (%)	2 (9.1)	6 (15.0)	<0.05

TAB. VI - RILASCIO ORMONALE DURANTE RIPOSO E STRESS NEI DUE GRUPPI DI PAZIENTI

	RIPOSO		STRESS	
	IE	IRC	IE	IRC
Norepinefrina (pg/ml)	285±115	418±165*	588±205†	807±210*†
Endotelina-1 (pmol/L)	1.60±0.10	1.75±0.11*	1.72±0.10	1.94±0.12*†

* = $p < 0.05$ vs IE; † = $p < 0.05$ vs Riposo

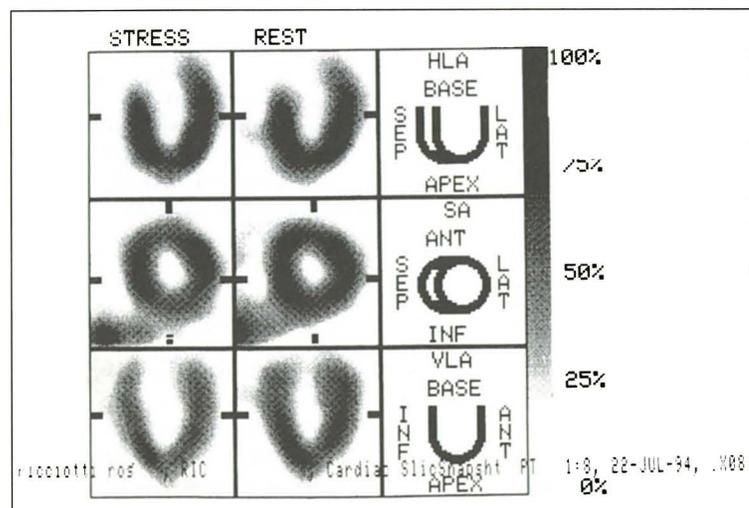


Fig. 1 - Esempio tipico di MIBI-SPECT in paziente iperteso con IRC. Ischemia da sforzo settale ed anterolaterale.

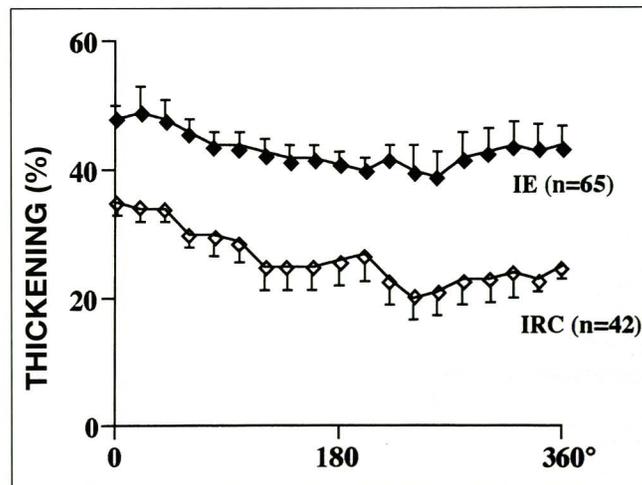


Fig. 2 - Percento di wall thickening in pazienti con ipertensione essenziale (IE) ed in pazienti ipertesi con insufficienza renale cronica (IRC). Dati ottenuti ecocardiograficamente all'acme dello sforzo.

strato come il 78.9% dei pazienti ipertesi con IRC non presentava lesioni coronariche emodinamicamente significative suggerendo che la causa dell'ischemia miocardica in questi pazienti possa essere la malattia coronarica dei piccoli vasi (small vessel intramyocardial disease). Questa condizione fisiopatologica contribuisce all'aumento del rischio cardiovascolare in tali pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Stamler J, Wentworth DN, Neaton JD. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension* 1989; 13 (Suppl.1): 2S-12S.
2. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-8.
3. Huting J, Kramer W, Charra B, Laurent G, Wizemann V, Schutterle G. Asymmetric septal hypertrophy and left atrial dilatation in patients with end-stage renal disease long-term hemodialysis. *Clin Nephrol* 1989; 32: 276-83.
4. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286-90.
5. Paracuollo D, Esposito E, Di Benedetto A et al. Cardiac morphology evaluation in patients with chronic renal failure. In: Andreucci VE, Dal Canton A (Eds). *New Therapeutic Strategies in Nephrology*. Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA, U.S.A., 1991: 162-8.
6. Cooke RC, Gann DS, Whelton PK, et al. Hormonal responses to acute volume changes in anephric subjects. *Kidney Int* 1983; 23: 71-8.
7. Burges ED. Cardiac vagal denervation in hemodialysis patients. *Nephron* 1982; 30: 228-30.
8. Corder GN, Sharma J, McDonald RH. Variable levels of plasma catecholamines and dopamine beta-hydroxylase in hemodialysis patients. *Nephron* 1980; 25: 267-72.
9. Remme WJ, Kruyssen DA, Look MP, Bootsma M, de Leeuw PW. Systemic and cardiac neuroendocrine activation and severity of myocardial ischemia in humans. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 82-91.
10. Bernardi D, Bernini L, Cini G, Ghione S, Bonechi I. Asymmetric septal hypertrophy and sympathetic overactivity in normotensive hemodialyzed patients. *Am Heart J* 1985; 109: 539-45.
11. Vanhoutte PM. Is endothelin involved in the pathogenesis of hypertension? *Hypertension* 1993; 21: 747-51.
12. Kohno M, Yasunari K, Murakawa KI, et al. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. *Am J Med* 1990; 88: 614-8.
13. Shichiri M, Hirata Y, Ando K, et al. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension* 1990; 15: 493-6.
14. Koyama H, Tabata T, Nishizawa Y, Inoue T, Morii H, Yamaj T. Plasma endothelin levels in patients with uremia. *Lancet* 1989; i: 991-2.
15. Yasuda M, Konho M, Thara A, et al. Circulating immunoreactive endothelin in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1990; 119: 801-6.
16. Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, et al. Endothelin in myocardial infarction. *Nature* 1990; 334: 114.
17. Yang Z, Richard V, Von Segesser L, et al. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries: A new mechanism of vasospasm? *Circulation* 1990; 82: 188-95.
18. Toyooka T, Aizawa T, Suzuki N, et al. Increased plasma level of endothelin-1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris. *Circulation* 1991; 83: 476-83.
19. Clozel JP, Sprecher U. Influence of low perfusion pressure on effect of endothelin on coronary vascular bed. *Am J Physiol* 1991; 260: H893-901.
20. Ray SG, McMurray JJ, Morton JJ, Dargie HJ. Circulating endothelin in acute ischemic syndromes. *Br Heart J* 1992; 67: 383-6.
21. Petersen CL, Hansen A, Frand-

- sen E, et al. Endothelin release and enhanced regional myocardial ischemia induced by cold-air inhalation in patients with stable angina. *Am Heart J* 1994; 128: 511-6.
22. Pepine CJ. Circadian variations in myocardial ischemia: implications for management. *JAMA* 1991; 265: 386-90.
 23. Rocco MB, Nabel EG, Selwyn AP. Circadian rhythms and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 13C-7C.
 24. Amadi A, Ponikowski P, Coats AJS. Role of catecholamines and sympathetic activation as a risk factor for coronary artery disease. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2: 222-8.
 25. Helin P, Lorenzen I, Garbarsch C, Mathiesen ME. Arteriosclerosis in rabbit aorta induced by noradrenaline. *Atherosclerosis* 1970; 12: 125-32.
 26. Napoli C, Di Gregorio F, Sorice P, et al. High prevalence of myocardial ischemia and vasoconstrictive hormonal release in hypertension during chronic renal failure. *Nephron* 1997; 76: 434-44.
 27. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The Committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Result of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
 28. Henschke CI, Risser TA, Sandor T, Hanlon WB, Neumann A, Wynne J. Quantitative computer-assisted analysis of left ventricular wall thickening and motion by 2-dimensional echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; 52: 960-4.
 29. Leppo JA, DePuey EG, Johnson LL. A review of cardiac imaging with Sestamibi and Teboroxime. *J Nucl Med* 1991; 32: 2012-22.
 30. Liguori A, Di Gregorio F, Napoli C, et al. Atrial natriuretic factor and sympathetic activation in human heart failure. *Eur J Pharmacol* 1994; 16: 61-7.
 31. Ciafrè SA, D'Armiento FP, Liguori A, et al. Angiotensin II evokes the release of ET-1 from human endothelial cells in vitro. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 379-80.
 32. Liguori A, Di Gregorio F, Napoli C, et al. Effects of blood loading on left ventricular function in chronic uremics with arterio-venous fistula. *Chest* 1993; 103 (Suppl. A); 192S.
 33. Smart SC. The clinical utility of echocardiography in the assessment of myocardial viability. *J Nucl Med* 1994; 35 (Suppl.): 49S-58S.
 34. Franken PR, De Geeter F, Dendale P, Block P, Bossuyt A. Regional distribution of I-123 (ortho-iodophenyl)-pentadecanoic acid and Tc-^{99m} MIBI in relation to wall motion after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Nucl Med Commun* 1993; 14: 310-7.
 35. Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y, et al. Regional metabolic abnormality in relation to perfusion and wall motion in patients with myocardial infarction: assessment with emission tomography using an iodinated branched fatty acid analog. *J Nucl Med* 1992; 33: 659-67.
 36. Liguori A, Napoli C, Sorice P, et al. Early alteration of left ventricular diastolic function in hypertensive patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1993; 43: 759-60.
 37. Napoli C, Liguori A, Sorice P, et al. Relations between vasoactive hormones and diastolic function in hypertensive uremics. *J Intern Med* 1996; 240: 1-6.
 38. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent JM. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-83.
 39. Houghton JF, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Pisant LLM. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 43-51.
 40. Opher D, Mall G, Zebe H, et al. Reduction of coronary reserve; a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation* 1984; 69: 1-7.
 41. James TN. Morphologic characteristics and functional significance of focal fibromuscular dysplasia of small coronary arteries. *Am J Cardiol* 1990; 65: 12G-22G.
 42. Wasserman AG, Katz RG, Varghese PJ, et al. Exercise radionuclide ventriculographic responses in hypertensive patients with chest pain. *N Engl J Med* 1984; 311: 1276-80.
 43. Guideline for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 521-47.
 44. Rostand SG, Rutsky EA. Ischemic heart disease in chronic renal failure: Management considerations. *Semin Dial* 1989; 2: 98-101.
 45. Amann K, Wiest G, Zimmer G, Gretz N, Ritz E, Mall G. Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats. *Kidney Int* 1992; 42: 1079-85.
 46. Liguori A, Sorice P, Di Gregorio F, Leccese M, Mansi L, Napoli C. Evidence of exercise-induced myocardial ischemia in patients with primary aldosteronism. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl. A): 532S.
 47. Wheeler DC, Sweny P, Varghese Z. Hyperlipidemia and atherosclerosis in chronic dialysis patients. In: Maher JF (Ed). *Replacement of renal function by dialysis*. Boston, Kluwer Academic Publishers, 1989: 798-807.
 48. Falatico R, Underwood DC, Cheung WM, et al. Coronary vasoconstrictor and arrhythmogenic properties of endothelin in the dog. *Pharmacologist* 1989; 31: 150-5.

