Cardiotrofina-1 circulante puede diferenciar la hipertrofia ventricular fisiológica del atleta de la hipertrofia patológica del paciente hipertenso

Luigi Gabrielli, Fernando Yañez, María Paz Ocaranza, Iván Godoy, Pablo Castro, Douglas Greig, Claudia Hernández, Silvana Llevaneras, Jorge Jalil.

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares.
Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen

Introducción: Cardiotrofina-1 (CT-1), una citoquina perteneciente a la superfamilia de la interleukina-6, se encuentra elevada en pacientes con hipertensión arterial (HTA) e hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Sus niveles se correlacionan con el tamaño auricular izquierdo y con las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. Los niveles de CT-1 en atletas con HVI fisiológica no han sido investigados.

Métodos: Estudio transversal. Se incluyeron pacientes con HTA esencial con y sin evidencia ecográfica de cardiopatía hipertensiva (CH)(HVI y relación $E/E' > 10$), recientemente diagnosticada y sin tratamiento. Un grupo de atletas normotensos con diagnóstico ecográfico de HVI y un grupo control de sujetos normotensos pareados por edad y sexo. En todos los sujetos se midieron los niveles plasmáticos de CT-1 (ELISA). Se definió HVI mediante diagnóstico ecocardiográfico, utilizando el índice de masa ventricular izquierda usando la fórmula de Devereux (hombres ≥ 115 gramos/m², mujer ≥ 95 gramos/m²). Las presiones de llenado del VI se estimaron con la relación E/E' (doppler tisular en el anillo mitral medial).

Resultados: Se incluyeron 10 pacientes por grupo. Los atletas con HVI presentaron una relación $E/E' < 10$, y ésta no fue distinta al grupo control y a la de los hipertensos sin HVI y fue significativamente menor respecto de los hipertensos con CH ($6,5 \pm 1$ versus $12,9 \pm 1,1$, $p < 0,01$). Respecto de los niveles de CT-1 los atletas con HVI presentaban niveles menores que los pacientes hipertensos con evidencia de CH ($6,6$ fmol/ml $\pm 0,4$ versus $18,2$ fmol/ml $\pm 5,6$, $p < 0,001$) y niveles similares al grupo control y de hipertensos sin evidencia de CH.

Conclusión: En atletas con HVI los niveles de CT-1 son similares a los de sujetos normotensos y a los de pacientes hipertensos sin HVI, y significativamente menores respecto a los de pacientes hipertensos con niveles similares de HVI y disfunción diastólica. Los niveles de CT-1 podrían ser de utilidad para la diferenciación de la HVI fisiológica del atleta versus la HVI patológica del hipertenso.

Circulating cardiotrophyn-1 may help differentiate left ventricular hypertrophy seen in athletes from pathologic left ventricular hypertrophy associated to hypertension

Background: Cardiotrophyn-1 (CT-1), is a cytokine which is increased in patients with hypertension (HT) and left ventricular hypertrophy (LVH). This increase occurs in proportion to left atrial size and left ventricular

---

Correspondencia: Dr. Luigi Gabrielli Nervi
Pontificia Universidad Católica de Chile
Correo Electrónico: lgabriel@uc.cl
o Dr. Jorge Jalil
PUC, Depto de Enfermedades Cardiovasculares,
Lira 85 Piso 2, Santiago
Fax: 6338574
Correo Electrónico: jjalil@med.puc.cl

filling pressures. CT-1 levels in athletes with LVH have not been investigated

Methods: Crossectional study. We evaluated: a) hypertensive patients with LVH and $E/E' > 10$ by echocardiography, recently diagnosed and receiving no medications; b) normotensive athletes with LVH as shown by echocardiography, and c) normotensive subjects, paired by age and sex. Plasma levels of CT-1 (ELISA) were measured in all. LVH was defined as left ventricular mass index $> 115 \text{ G/m}^2$ (males) or $> 95 \text{ G/m}^2$ (females).

Results: E/E' was lower in athletes than hypertensive patients with LVH (6.5 ± 1 vs 12.9 ± 1.1 , $p < 0.01$). E/E' in both control subjects and patients with HTA but no LVH did not differ from E/E' in athletes. CT-1 was lower in athletes than patients with HTA and LVH (6.6 ± 0.4 vs $18.2 \pm 5.6 \text{ fmol/ml}$, respectively, $p < 0.001$). CT-1 levels in control subjects and hypertensive patients without LVH did not differ from that found in athletes.

Conclusion: CT-1 levels are similar in athletes compared to normal subjects and patients with HTA and no LVH. Hypertensive patients with similar grades of LVH and left ventricular diastolic dysfunction had significantly greater levels of CT-1. Thus, CT-1 levels could help differentiate pathological HVI from physiologic LVH in athletes.

Keywords: Left ventricular hypertrophy, hypertension, athletes.

Recibido el 28 de diciembre de 2008. Aceptado el 12 de enero de 2009

Rev Chil Cardiol 2009; 28: 13-20

Introducción

Es conocido el hecho de que los atletas de alto rendimiento desarrollan hipertrofia ventricular izquierda (HVI) con hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos característicos, que le han dado la definición de "corazón del atleta"¹. En forma característica esta HVI puede regresar luego de un período variable de cese de la actividad física, en algunos casos hasta 5 años después². En muchas ocasiones la diferenciación entre este tipo de HVI - fisiológica - del atleta y la HVI patológica asociada a diferentes tipos de sobrecarga o a miocardiopatías es compleja, situación que se hace especialmente relevante en la evaluación de sujetos con potencial riesgo de muerte súbita y donde la miocardiopatía hipertrófica es un importante diagnóstico diferencial³.

Dentro de las herramientas clínicas utilizadas para diferenciar la HVI patológica está la evaluación ecocardiográfica de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, que se encuentran elevadas en pacientes con HVI patológica, mostrando alteraciones características de disfunción diastólica⁴⁻⁶. Otro elemento importante a considerar es la dilatación auricular izquierda, la cual es significativamente menor en sujetos con HVI fisiológica siendo mayor de 45mm en menos del 1% de los atletas⁷⁻⁸. Otras téc-

nicas utilizadas son la ecocardiografía tridimensional y la resonancia nuclear magnética las cuales tienen el inconveniente de la disponibilidad y que muchas de las características que se evalúan se superponen en ambas entidades haciendo difícil su interpretación⁹⁻¹⁰. Por otro lado, no disponemos todavía de biomarcadores plasmáticos con utilidad clínica en la evaluación de la HVI que se observa en los atletas de alto rendimiento, existiendo información no concluyente con el uso de NT-proBNP y BNP¹¹⁻¹³.

En este sentido Cardiotrofina-1 (CT-1) podría ser una alternativa promisoría en la evaluación de la HVI de los atletas. CT-1 es una proteína de 201 aminoácidos perteneciente a la superfamilia de la interleuquina 6, que actúa a través de la glicoproteína 130 y del receptor del factor inhibidor de leucemia (LIF), componentes de la familia del receptor GP 130¹⁴. Las señales intracelulares ligadas a CT-1 incluyen quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK), quinasas ligadas a proteínas mitógenas (MAP) y sistema (JACK/STAT)¹⁴, mecanismos que participan en la regulación del crecimiento y supervivencia celular. CT-1 se expresa en numerosos tejidos incluidos el corazón, hígado, músculo esquelético, ovario, colon, riñón fetal, pulmón, próstata y testículos¹⁵. Cuando se administra CT-1 en forma intraperitoneal a ratas se produce crecimiento del hígado, riñón, bazo y aumento del recuento de plaquetas¹⁶.

A nivel cardíaco, CT-1 es sintetizada por cardiomiocitos y por otras células, en especial fibroblastos, y tiene efectos cardioprotectores e hipertróficos¹⁷⁻¹⁸. Estudios clínicos en pacientes con hipertensión arterial esencial (HTA) han mostrado una correlación positiva entre niveles de CT-1 e HVI y en especial, con el tamaño auricular izquierdo y con parámetros ecocardiográficos de presiones de llenado del ventrículo izquierdo, entre ellos doppler tisular en anillo mitral y patrón de llene transmitral¹⁹⁻²⁰. Además sus niveles se relacionan con la presencia de HVI inadecuada en pacientes hipertensos esenciales²¹. Por tanto, los niveles de CT-1 se relacionan con aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y dilatación auricular izquierda los cuales constituyen características de la HVI patológica.

El objetivo del presente trabajo fue comparar los niveles circulantes de CT-1 entre deportistas de alto rendimiento con HVI fisiológica y pacientes hipertensos con HVI, evaluando además parámetros ecocardiográficos de función diastólica y tamaño auricular izquierdo.

Métodos

Diseño. Correspondió a un estudio transversal con 4 grupos de sujetos. Se incluyeron pacientes consecutivos con HTA esencial con y sin evidencia ecocardiográfica de cardiopatía hipertensiva (ver posteriormente), recientemente diagnosticada y sin tratamiento, y un grupo de atletas de alto rendimiento (corredores de maratón con gran capacidad aeróbica), normotensos y con diagnóstico ecocardiográfico de HVI. En los pacientes hipertensos se realizó evaluación clínica y de laboratorio habituales para excluir causas secundarias de HTA. Los criterios de exclusión fueron: disfunción sistólica, miocardiopatía idiopática, enfermedad coronaria conocida, fibrilación auricular o flutter, enfermedad valvular significativa, insuficiencia renal (creatinina > 2mg/dl), enfermedad hepática y comorbilidad con expectativa de vida < 5 años. Como grupo control se utilizó un grupo de sujetos sanos y normotensos, sin cardiopatía demostrada pareados por edad y sexo. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado del protocolo,

el cual estaba aprobado por el comité de ética de nuestra Universidad.

Determinación de la presión arterial. En todos los sujetos se evaluó la presión sistólica y diastólica (en posición sentada) utilizando un esfigmomanómetro de mercurio estandar. La fase I y V de los sonidos de Korotkoff se utilizaron para este fin. Se realizaron tres determinaciones en dos días separados, a intervalos de 1 minuto cada una y luego de 5 minutos de reposo sentado. El diagnóstico de HTA se estableció con valores $\geq 140/90$ mm Hg de presión arterial sistólica y diastólica respectivamente. La presión arterial se consideró normal cuando ambas cifras estaban bajo los valores antes mencionados.

Evaluación de masa y función ventricular izquierda.

En todos los pacientes se realizó un ecocardiograma bidimensional, modo-M y doppler tisular (Phillips IE-33) de superficie por un operador ciego. Se midió la masa ventricular izquierda (VI) y se calculó el índice de masa VI utilizando la fórmula de Devereux²²⁻²³. La presencia de HVI se estableció con los siguientes valores hombres ≥ 115 gramos/m² y mujeres ≥ 95 gramos/m² ²⁴.

Para la evaluación de la función diastólica se midió la onda E y A del patrón de flujo transmitral, la onda E' mediante doppler tisular en el anillo mitral medial y se calculó la relación E/E' como estimación de las presiones de llenado del VI. Además se midió el área auricular izquierda²⁵.

La presencia de cardiopatía hipertensiva⁴ se definió con la presencia de HVI, área auricular izquierda > 20 cm² y una relación E/E' > de 10.

La función sistólica del VI se evaluó mediante el cálculo de la fracción de eyección a través del método de Simpson, definiéndose como función sistólica conservada cuando este valor era mayor a 60%.

Medición de CT-1. En todos los sujetos se midieron los niveles plasmáticos de CT-1 mediante ELISA utilizando un anticuerpo policlonal disponible comercialmente (Antigenix América Inc)¹⁹. La sensibilidad fue de 0.12 fmol/ml (nivel de detección menor) y el coeficiente de variación fue < 5%.

Análisis Estadístico. Para el cálculo del tamaño muestral, se utilizó el programa Power and Simple Size Calculations versión 2.1.31 y se tomaron como referencia los datos de López et al ²². Con una potencia de 90%, error alfa 5%, dos colas y diferencia media esperada de 10 fmol/ml en los niveles de CT-1, los grupos deben tener al menos 8 sujetos. Los resultados se muestran como porcentajes y/o promedio $\pm$ error estándar según corresponda. Para la comparación entre los 4 grupos se utilizó ANOVA de una cola y test post hoc de Bonferroni. Para evaluar corre-

laciones se utilizó el método de Pearson.

Resultados

Se compararon los 4 grupos de sujetos: dos grupos de pacientes hipertensos esenciales (con y sin HVI ecocardiográfica), un grupo de atletas con evidencia ecocardiográfica de HVI y un grupo control. Los grupos fueron similares en edad, distribución por sexo e índice de masa corporal. (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y ecocardiográficas de los pacientes.

	Controles	HTA sin HVI	HTA con HVI	Atletas con HVI	p*
N	14	12	14	10	
Hombres (%)	57	58	64	60	NS
Edad (años)	49 $\pm$ 5	48 $\pm$ 5	51 $\pm$ 6	48 $\pm$ 4	NS
IMC (kg/m ²)	22,3	23,6	24,6	24	NS
PAM (mm Hg)	82 $\pm$ 2	127 $\pm$ 3,2@	126 $\pm$ 3,2@	86 $\pm$ 3	< 0,01
IMVI (gr/m ²)	66 $\pm$ 2	74 $\pm$ 2	119 $\pm$ 5**	115 $\pm$ 4**	< 0,01
Área AI (cm ²)	14,9 $\pm$ 1,5	15,8 $\pm$ 1,9	22,8 $\pm$ 2,4¥	18,9 $\pm$ 1,9	< 0,01
E/A	1,1 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 01	NS
FE (%)	66	67	68	72	NS

* ANOVA

Resultados como promedio $\pm$ ES.

Símbolos: ** = p < 0.05 v/s grupos Controles e HTA sin HVI; @ = p < 0.05 vs grupos Controles y Atletas con HVI; ¥ = p < 0.05 v/s todos los otros grupos (post ANOVA)

Abreviaciones: IMC: Índice de Masa Corporal; IMVI: Índice de Masa Ventricular Izquierda; PAM: Presión Arterial Media; AI: Aurícula Izquierda; FE: Fracción de Eyección.

Función Diastólica VI y tamaño auricular izquierdo.

Dentro de los parámetros de evaluación de la función diastólica los atletas con HVI presentaron una relación E/E' < a 10, similar al grupo control sano y a la de los pacientes hipertensos sin HVI y significativamente menor respecto de los hipertensos con HVI (6,5 $\pm$ 1 versus 12,9 $\pm$ 1,1, p < 0,01 post ANOVA) (Gráfico 1).

Por otro lado los pacientes hipertensos con HVI presentaron un área auricular izquierda mayor que la de los atletas con HVI (22,8 cm² $\pm$ 2,4 versus 18,9 cm² $\pm$ 1,9, p=0,02 post ANOVA), y la de éstos últimos fue similar a la del grupo control y a la de los pacientes hipertensos sin HVI (Gráfico 2).

Niveles de Cardiotrofina 1. Los atletas con HVI tuvieron niveles plasmáticos de CT-1 significativamente menores que los pacientes hipertensos con HVI (6,6 fmol/ml $\pm$ 0,4 versus 18,2 fmol/ml $\pm$ 5,6, p < 0,001 post ANOVA), niveles que fueron similares al grupo control y al grupo de pacientes hipertensos sin HVI (Gráfico 3).

Se observó una correlación significativa entre los niveles plasmáticos de CT-1 y el tamaño auricular izquierdo (r = 0,68; p = 0,002) y entre los niveles de CT-1 y la relación E/E' medial (r = 0,61; p = 0,02) (Gráficos 4 y 5). No hubo correlación entre los niveles de CT-1 y la presión arterial media (r = 0,18; p = 0,3).

Figura 1. Relación E/E' medial, según grupo.

Figura 2. Area auricular izquierda, según grupo

Figura 3. Niveles plasmáticos de CT-1, según grupo.

Figura 4. Correlación entre niveles de CT-1 y el área auricular izquierda (AI).

Figura 5. Correlación entre niveles de CT-1 y la relación E/E' (obtenida a través del patrón de llenado transmitral y doppler tisular en anillo mitral medial).

Discusión

La HVI que se observa en atletas se considera como una respuesta fisiológica y adaptativa, pero la diferenciación con entidades patológicas es importante por el riesgo de muerte súbita en personas

jóvenes⁴. En general, la HVI fisiológica no lleva a disfunción ventricular y no se acompaña de fibrosis miocárdica.

En el presente estudio encontramos niveles comparables de masa ventricular izquierda en atletas entrenados y en pacientes hipertensos con cardiopatía

hipertensiva. A pesar de estos niveles comparables de masa ventricular izquierda, en los atletas no se observaron elementos de disfunción diastólica como son las alteraciones en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y la dilatación significativa de la aurícula izquierda. Estos hallazgos son de utilidad en la diferenciación de la hipertrofia patológica versus la HVI fisiológica del atleta, situación que se corrobora en la literatura²⁶.

Respecto a marcadores plasmáticos la mayor evidencia está con el uso de BNP, donde observamos niveles aumentados en pacientes con HVI patológica, sin embargo, niveles normales no son excluyentes¹¹⁻¹². Por otro lado, la HVI patológica del paciente hipertenso se asocia a cambios fibróticos en el ventrículo izquierdo, lo cual determina menor distensibilidad y disfunción diastólica. Respecto a esto último, existen reportes de niveles elevados de marcadores de fibrosis a nivel periférico en pacientes con HVI patológica, no así en atletas con HVI. Sin embargo, niveles normales de estos marcadores no descartan la presencia de HVI patológica²⁷.

Datos previos obtenidos por nuestro grupo de trabajo muestran que CT-1 tiene una excelente correlación con el tamaño auricular izquierdo y la relación E/E' que es reflejo de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo²⁰, estos hallazgos se corroboran en esta experiencia. Desde el punto de vista fisiopatológico el aumento de liberación y síntesis de CT-1 está ligada a un aumento del estiramiento mecánico de los miocitos, especialmente en la aurícula izquierda con aumento de la actividad de la vía JACK/STAT, esto estaría muy relacionado con

remodelación ante sobrecarga hemodinámica²⁸ y en modelos animales el aumento en la expresión de CT-1 precede el desarrollo de hipertrofia ventricular patológica²⁹. El presente estudio mostró niveles similares de CT-1 entre atletas con HVI, un grupo control sano y pacientes hipertensos sin evidencia ecocardiográfica de cardiopatía hipertensiva. Por el contrario, los pacientes hipertensos con HVI y evidencia de cardiopatía hipertensiva presentaron niveles plasmáticos de CT-1 significativamente mayores. Por lo tanto, niveles elevados de CT-1 se asocian a HVI patológica. Por otro lado, en la HVI patológica juegan un rol importante el aumento de la expresión de angiotensina II y endotelina-1 en fibroblastos cardíacos y estas vías estarían relacionadas con CT-1³⁰. De este modo, la determinación de CT-1 puede constituir una herramienta diferenciadora de la HVI fisiológica del atleta.

En este sentido, este es el primer estudio donde se comparan los niveles plasmáticos de CT-1 en sujetos con HVI fisiológica y patológica, lo que representa un avance en el diagnóstico clínico de ambas condiciones que deberá ser corroborado con otros estudios.

En resumen, la HVI que se observa en atletas es una respuesta fisiológica adaptativa que no se asocia a disfunción diastólica ni a elevación de biomarcadores de HVI, ni de aumento de presiones de llenado ventricular izquierda. El diagnóstico diferencial de la HVI del atleta es un problema clínico importante y en base al presente estudio, el biomarcador CT-1 aparece como una herramienta clínica relevante.

Referencias

1. MÖCKEL M, STÖRK T. Diastolic function in various forms of left ventricular hypertrophy: contribution of active Doppler stress echo. *Int J Sports Med*. 1996; 17 3: S184-90.
2. PELLICCIA A, MARON BJ, DE LUCA R, DI PAOLO FM, SPATARO A, CULASSO F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation*. 2002; 105: 944-9.
3. LAUSCHKE J, MAISCH B. Athlete's heart or hypertrophic cardiomyopathy?. *Clin Res Cardiol*. 2008 Oct 13.
4. SCHANNWELL CM, MARX R, PLEHN G, PERINGS C, LESCHKE M, STRAUER BE. Can pathological left ventricular hypertrophy in arterial hypertension be distinguished from physiological hypertrophy caused by sports?. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001; 126: 263-7.
5. GRIFFET V, GUÉRARD S, GALOISY-GUIBAL L, CAIGNAULT JR, BERNARD F, BRION R. Normal values of the peak early diastolic Ea using myocardial tissue Doppler in 100 elite athletes. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2007; 100: 809-15.
6. LEWIS JF, SPIRITO P, PELLICCIA A, MARON BJ. Usefulness of Doppler echocardiographic assessment of diastolic

- filling in distinguishing "athletes heart" from hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1992 ; 68: 296-300.
7. D'ANDREA A, DE CORATO G, SCARAFIL R, ROMANO S, REIGLER L, MITA C. et al. Left atrial myocardial function in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: a two-dimensional speckle strain study. *Br J Sports Med*. 2008; 42: 696-702.
8. PELLICCIA A, MARON BJ, DI PAOLO FM, BIFFI A, QUATTRINI FM, PISICCHIO C. et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 690-6.
9. CASELLI S, PELLICCIA A, MARON M, SANTINI D, PUCCIO D, MARCANTONIO A. et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy from others forms of left ventricular hypertrophy by means of three-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 616-20.
10. PETERSEN SE, SELVANAYAGAM JB, FRANCIS JM, MYERSON SG, WIESMANN F, ROBSON MD. Differentiation of athlete's heart pathological forms of cardiac hypertrophy by means of geometric indices derived from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005; 7: 551-8.
11. Godon P, Griffet V, Vinsonneau U, Caignault JR, Prevosto JM, Quiniou G et al. Athlete's heart of hypertrophic cardiomyopathy: Usefulness of N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide. *Int J Cardiol*. 2008 Aug 1.
12. ALMEIDA SS, AZEVEDO A, CASTRO A, FRIÕES F, FREITAS J, FERREIRA A, et al. B-Type Natriuretic Peptide is Related to Left Ventricular Mass in Hypertensive Patients but not in Athletes. *Cardiology*. 2002; 98: 113-5.
13. LÖWBEER C, SEEBERGER A, GUSTAFSSON SA, BOUVIER F, HULTING J. Serum cardiac troponin T, troponin I, plasma BNP and left ventricular mass index in professional football players. *J Sci Med Sport*. 2007; 15:291-6.
14. PENNICA D, SWANSON TA, SHAW KJ, KUANG WJ, GRAY CL, BEATTY BG, et al .Human cardiotrophin-1: protein and gene structure, biological and binding activities, and chromosomal localization. *Cytokine* 1996 ; 8: 183-189.
15. PENNICA D, KING KL, SHAW KJ, LUIS E, RULLAMAS J, LUOH SM, et al. Expression cloning of cardiotrophin 1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 1142-1146.
16. JIN H, YANG R, KELLER GA, RYAN A, KO A, et al. In vivo effects of cardiotrophin-1. *Cytokine* 1996; 8: 920-926.
17. LOPEZ N, DIEZ J, FORTUNO MA. Characterization of the protective effects of cardiotrophin-1 against non-ischemic death stimuli in adult cardiomyocytes. *Cytokine* 2005; 30: 282-92.
18. GONZÁLEZ A, RAVASSA S, LOPERENA I, LÓPEZ B, BEAUMONT J, QUEREJETA R. et al. Association of depressed cardiac gp130-mediated antiapoptotic pathways with stimulated cardiomyocyte apoptosis in hypertensive patients with heart failure. *J Hypertens*. 2007; 25: 2148-57.
19. LOPEZ B, GONZALEZ A, LASARTE JL, SAROBE P, BORRÁS F, DÍAZ A, et al. Is plasma cardiotrophin-1 a marker of hypertensive Heart disease?. *J of Hypertens* 2005; 23: 625-632.
20. GABRIELLI L, OCARANZA MP, GODOY I, LLEVANERAS S, JALIL J. Cardiotrophin-I plasma levels are increased in hypertensive patients with cardiac hypertrophy and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51; A1-A466.
21. LÓPEZ B, CASTELLANO JM, GONZÁLEZ A, BARBA J, DÍEZ J. Association of increased plasma cardiotrophin-1 with inappropriate left ventricular mass in essential hypertension. *Hypertension*. 2007; 50: 977-83.
22. PARK SH, SHUB C, NOBREGA TP, BAILEY KR, SEWARD JB. Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996; 9: 119-28.
23. DEVEREUX RB, REICHEK N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-618.
24. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB, FLACHSKAMPF FA, FOSTER E, PELLIKKA PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 79-108.
25. KHOURI SJ, MALY GT, SUH D, WALSH TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17: 290-7.
26. SCHANNWELL CM, SCHNEPPENHEIM M, PLEHN G, MARX R, STRAUER BE. Left Ventricular Diastolic Function in Physiologic and Pathologic Hypertrophy. *AJH* 2002; 15: 513-517.
27. ESCUDERO EM, TUFARE AL, REBOLLEDO O, PELLEGRINI L, LOBRUTTO C. Serum Carboxyl-Terminal Propeptide of Procollagen Type I in Exercise-Induced Left Ventricular Hypertrophy. *Clin Cardiol*. 2004; 27: 471-474.
28. PAN J, FUKUDA K, SAITO M, MATSUZAKI J, KODAMA H, SANO M, et al. Mechanical stretch activates the JAK/STAT pathway in rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1999; 84: 1127-1136.
29. ISHIKAWA M, SAITO Y, MIYAMOTO Y, HARADA M, K UWAHARA K, OGAWA E, et al. A heart-specific increase in cardiotrophin-1 gene expression precedes the establishment of ventricular hypertrophy in genetically hypertensive rats. *J Hypertens*. 1999; 17: 807-16.
30. WOLLERT KC, TAGA T, SAITO M, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. Cardiotrophin-1 activates a distinct form of cardiac muscle cell hypertrophy. Assembly of sarcomeric units in series VIA gp130/leukemia inhibitory factor receptor-dependent pathways. *J Biol Chem*. 1996; 271: 9535-45.