

Konjestif Kalp Yetersizliğinde Serum Eritropoetin Seviyeleri ve Klinik, Hemodinamik, Hormonal Parametrelerle İlişkisi

Y. Doç. Dr. M. Kemal EROL, Y. Doç. Dr. Engin BOZKURT, Doç. Dr. Fatih AKÇAY*,
Doç. Dr. Hüseyin ŞENOCAK, Doç. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU, Doç. Dr. Sebahattin ATEŞAL,
Prof. Dr. Necip ALP

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Biyokimya* Anabilim Dalları, Erzurum

ÖZET

Bu çalışma konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda serum eritropoetin (EPO) düzeylerinin tesbit edilen diğer hormonal değişiklikler, klinik ve hemodinamik parametrelerle ve hastalığın ciddiyetiyle ilişkisini ve tedavinin serum EPO seviyelerine etkisini araştırmak amacıyla yapıldı.

Çalışmada KKY tanımlı 76 hasta [New York Heart Association (NYHA) grup I n 15, NYHA grup II n : 21, NYHA grup III n : 20, NYHA grup IV n : 20] ve 20 sağlıklı gönüllüde serum EPO, aldosteron, plazma renin aktivitesi (PRA) ve plazma atrial natriüretik faktör (ANF) seviyeleri tesbit edildi. Serum EPO seviyeleri kontrol grubunda en düşüktü ve KKY'li hastalarda NYHA grup I'den NYHA grup IV'e doğru artma gösterdi. NYHA grup III ve NYHA grup IV'deki artışlar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $P < 0.001$, $P < 0.001$). Multipl regresyon analizinde artan serum EPO seviyeleri ile PRA ($P < 0.02$), plazma ANF konsantrasyonu ($P < 0.005$) ve serum aldosteron seviyeleri ($P < 0.05$) arasında anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı. Diüretik + dıgital + angiotensin konverting enzim inhibitörü kombine tedavisinde 21 gün sonra ölçülen serum EPO seviyelerinin anlamlı derecede azaldığı ($P < 0.001$) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının arttığı ($p < 0.001$) tesbit edildi.

Sonuç olarak; KKY'de serum EPO seviyelerinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olarak arttığı ve yetmezliğin etkin tedavisi ile azaldığı tesbit edildi. Serum EPO seviyelerindeki artmanın KKY'de ortaya çıkan endokrin cevabın bir parçası olduğu ve doku hipoksisinin bir göstergesi olarak tedavi etkinliğinin takibinde kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Eritropoetin, konjestif kalp yetersizliği

Konjestif kalp yetmezliğinde renin - angiotensin-aldosteron sisteminin önemi iyi bilinmekle birlikte diğer renal hormonal sistemlerin potansiyel etkileri ol-

dukça az araştırılmıştır. Bunlardan birisi de eritropoetin (EPO) dir. EPO esas olarak böbreklerden üretilen ve plazma alfa 1 globulin fraksiyonunda yer alan glikoprotein yapısında bir hormondur (1). EPO üretimi oksijene duyarlı "hem proteini" vasıtasıyla büyük oranda böbreğin oksijenlenme düzeyi ile düzenlenmektedir. Fetal yaşam sırasında başlıca karaciğerde sentez edilir. Doğumdan sonraki 4-6 hafta içinde karaciğerde sentezi giderek azalır ve esas olarak böbreklerde sentezi başlar. Ağır hipoksi durumlarında karaciğerden sentezi toplam üretimin %10'unu teşkil eder (2). EPO etkisini spesifik hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile gösterir (1,3). EPO kemik iliğinde eritroit seri hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasını uyarır. Megakaryositler üzerine de benzer etkiler yapan EPO eritrosit kitlesi ve kan viskozitesini artırarak total periferik direncin ve kan basıncının da artmasına yol açar. Renal ve ekstrarenal eritropoetin sentezi için temel uyaran hipoksidir. Konjestif kalp yetmezliğinde renal perfüzyonun azalması, angiotensin II, vazopressin gibi vazokonstrüktörlerle dolaşımında oluşturulan değişiklikler böbreklerden EPO üretimini artırır. Anemi, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, sağdan-sola şantlı kalp hastalıkları gibi doku hipoksisine yol açan durumlarda ve renal arter stenozunda da serum eritropoetin seviyesi artar (1,4).

Bu çalışmada değişik nedenlere bağlı olarak KKY gelişen hastalarda serum EPO seviyelerini ölçmek ve tesbit edilen EPO ile diğer hormonal değişiklikler, klinik ve hemodinamik parametreler ve hastalık ciddiyeti arasındaki ilişkiler ve tedavinin serum EPO seviyelerine olan etkisini araştırdık.

MATERYEL ve METOD

Çalışma kliniğimizde KKY tanısı konan 76 hasta (NYHA grup I n=15, NYHA grup II n=21, NYHA grup III n=20,

Alındığı tarih: 22 Aralık 1997, revizyon 12 Mayıs 1998
XIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak tebliğ edilmiştir.
Yazışma adresi: Y. Doç. Dr. M. Kemal Erol, A.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı 25240 Erzurum
Tel.: (0 442) 233 11 22 - 1732

NYHA grup IV n=20 ve 20 sağlıklı gönüllü üzerinde yapıldı.

Renal yetersizliği bulunan (serum kreatininin 1,5 md/dLnin üzerinde olması), primer karaciğer hastalığı, primer akciğer hastalığı, tip I diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon, hastalık (hemoglobin seviyesinin 11 g/dL nin altında olması) ve son iki ay içinde miyokard infarktüsü anamnezi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm vakaların boy, kilo, kan basıncı (TA), ekokardiyografik apikal pencereden tek sigle plan yöntemi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (LVEF) ölçüldü. Standart 12 derivasyonlu EKG kayıtları alındı.

Kan örnekleri sabah 08:00-09:00 saatleri arasında sırtüstü yastüksüz düz yatar pozisyonda, ön koldaki yüzeysel verlerden birine girişten 60 dakika sonra alındı. Serum BUN, kreatinin, alkalen fosfataz (ALP), aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) ve bilirubin hazır ticari kitle (Boehringer Mannheim) otoanalizörde, serum sodyum, potasyum ölçümleri iyon selektif elektrod metodu ile Beckman El-ise cihazında yapıldı. Hemoglobin, hematokrit düzeyleri Abbot cell-DYN 3500 cihazı ile, eritrosit sedimentasyon hızı Westergreen yöntemiyle tespit edildi.

Hormon seviyeleri hazır ticari kit kullanılarak; serum EPO enzim immunasay ile (Quantikine IVD Human EPO Immunasay R&D Systems), PRA, ANF ve aldosteron radio-

immun assay ile (Rianen Assay Angiotensin I 125), (ANP 125 I RIA Incstar Corporation), (Aldosterone Coat-A-Cant DPC) ölçüldü.

Tedavinin serum EPO seviyelerine etkisini tespit etmek için NYHA sınıflandırılmasına göre grup III ve NYHA grup IV de bulunan toplam 10 hastada digital+diüretik+angiotensin konverting enzim inhibitörü (enalapril 2x10 mg) tedavisinden 3 hafta sonra serum EPO ve LVEF ölçümleri tekrarlandı.

İstatistiksel Yöntemler: Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak sunuldu. Farklı grupların veri ortalamalarının karşılaştırılmasında Anova varyasyon analizi ve Student's t testi kullanıldı. Aynı grup içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası verilerin karşılaştırılmasında eşlemeli t testi uygulandı. Serum EPO seviyeleri ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin araştırılmasında multiple regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmada elde edilen sonuçlar ortalama±standart sapma olarak tablo 1'de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi ortalama yaş, kilo, boy, sistolik ve diyastolik kan basıncı, serum kreatinin, BUN, ALP, ALT,

Tablo 1. Kontrol grubu ve konjestif kalp yetmezliği bulunan hastaların klinik, hemodinamik ve hormonal özellikleri ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

	Kontrol (n=30)	NYHA I (n=15)	NYHAII (n=21)	NYHA III (n=20)	NYHA IV (n=20)
Yaş (yıl)	41.45±9.52	47.6±12.6	49.8±16.8	58.15±8.99	55.5±14.7
Cins (erkek/kadın)	16E/4K	12E/3K	15E/6K	17E/3K	14E/6K
Ağırlık (kg)	72.55±10.46	67.8±21.0	67.61±11.00	66.27±9.35	66.38±8.69
Boy (cm)	168.15±7.21	169.3±10.0	164.71±9.20	165.2±7.46	162.90±7.94
TA (mmHg)	121.5±10.4/74.75±7.52	118.7±10.6/74.7±6.4	123.3±20.3/70.0±20.2	115.5±15.7/74.0±11.4	115.7±21.8/72.5±17.1
Kalp Hızı (/dak)	78.86±7.41	80.8±13.2	89.1±21.2 P<0.05	91.0±12.3 P<0.001	95.8±12.3 P<0.001
BUN (mg/dL)	16.20±2.76	20.0±4.0	19.00±5.88	24.8±8.99	23.95±9.32
Kreatinin (mg/dL)	0.950±0.201	1.06±0.3	0.986±0.305	1.207±0.405	1.070±0.272
Eritrosit Sedim Hızı	6.70±3.67/11.11±4.80	6.60±5.0/11.8±8.7	7.05±5.04/14.52±7.12	6.40±5.76/12.45±9.56	6.45±6.63/14.5±14.8
Hemoglobin (g/dL)	13.71±1.41	13.73±1.23	13.43±1.61	13.23±2.0	13.33±1.25
Hematokrit	42.45±4.84	42.00±3.89	40.33±4.59	41.09±6.45	42.15±3.39
ALT (U/L)	23.45±7.71	23.47±7.85	26.19±9.47	26.75±8.19	49.7±58.9
AST (U/L)	26.28±14.2	28.1±11.3	30.0±14.8	38.6±20.6	36.3±29.2
ALP (U/L)	42.1±19.7	49.5±19.3	52.4±19.2	54.9±28.7	59.2±27.0
Total Bilirubin (mg/dL)	0.93±0.40	0.96±0.40	0.95±0.49	1.01±0.48	1.22±0.62
İdrar Na itrahi (mEq/24h)	108.7±37.5	127.3±20.4	135.6±53.1	172.1±59.0	95.7±47.6
İdrar K itrahi (mEq/24h)	42.45±8.59	50.4±12.9	35.2±13.7	26.8±12.3	34.2±16.2
Protrombin zamanı (sn)	14.40±0.75	17.20±9.10	15.33±2.20	14.95±1.70	17.40±3.57
ANP (pgr/mL)	16.08±2.19	39.1±12.24 P<0.001	74.8±21.8 P<0.001	147.1±39.1 P<0.001	333.7±78.4 P<0.001
PRA (ngr/mLsaat)	1.148±0.479	1.263±0.380	2.205±0.843 P<0.001	3.35±1.33 P<0.001	9.61±5.44 P<0.001
Aldosteron (pgr/mL)	61.13±16.15	72.6±19.8	65.8±11.8	88.5±28.6 P<0.001	307.0±225.0 P<0.001
Serum EPO (Mü/mL)	9.46±2.51	11.54±4.32	12.56±3.98	29.83±6.39 P<0.001	61.9±33.6 P<0.001
LVEF	0.641±0.04	0.53±0.07 P<0.001	0.459±0.102 P<0.001	0.361±0.08 P<0.001	0.330±0.06 P<0.001

*p değerleri kontrol grubuna göre farkı göstermektedir.

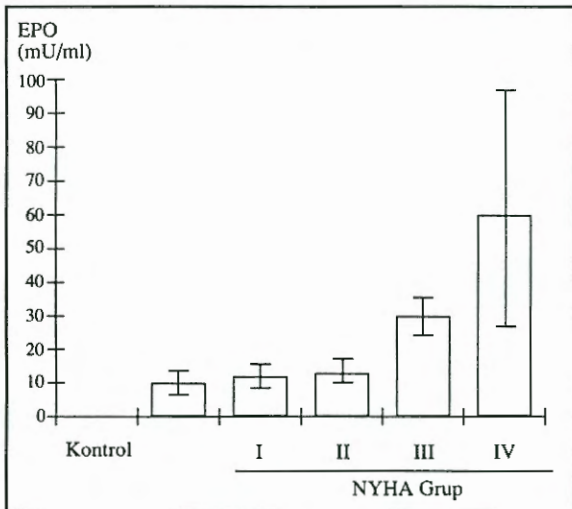
TA: Tansiyon arteriyel, sedim: Sedimentasyon, ALT: alarin amino transferaz AST: aspartat amino tranferaz, ALP: alkalen fosfataz, ANF: atriyal natriüretik faktör, PRA: Plasma renin aktivitesi, EPO: eritropoetin, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

AST, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, protrombin zamanı değerleri bakımından kontrol grubu ve KKY subgrupları arasında anlamlı fark yoktu. Kalp hızı KKY'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti [NYHA grup II ($p<0.05$), NYHA grup III ($p<0.001$) ve NYHA grup IV (0.001)]. Kalp hızı bakımından subgruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Plazma ANF değerleri KKY subgruplarının dördünde de kontrol grubuna göre aynı anlamlılık derecesinde yüksekti. ($p<0.001$) Ayrıca NYHA grup II'de NYHA grup I'e göre, NYHA grup III'de NYHA grup II'ye göre, NYHA grup IV'de NYHA grup III'e göre aynı anlamlılık derecesinde ($P<0.001$) yüksek olduğu tespit edildi.

PRA değerleri kontrol grubuna göre NYHA grup II, NYHA grup III ve NYHA grup IV'de aynı anlamlılık derecesinde ($p<0.001$) yüksek bulundu. PRA değerlerinin NYHA grup II'de NYHA grup I'e göre ($p<0.001$), NYHA grup III'de NYHA grup II'ye ($p<0.005$), NYHA grup IV'de NYHA grup III'e göre ($p<0.001$) anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi.

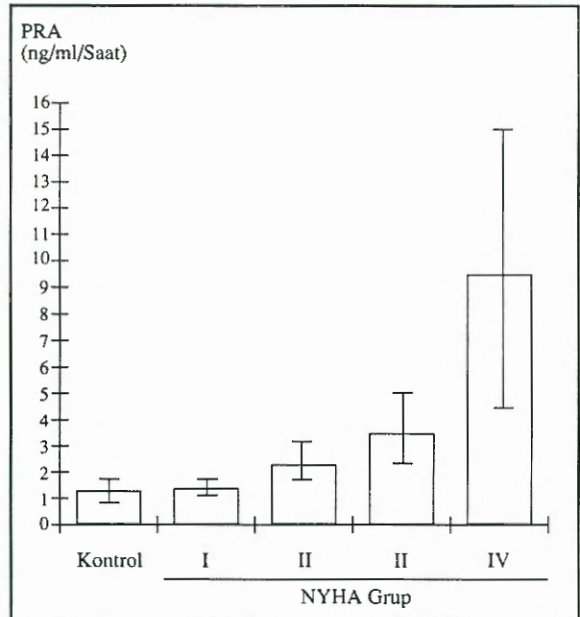
Serum aldosteron NYHA grup III ve NYHA grup IV'de ($p<0.001$) kontrol grubuna göre aynı anlamlılık derecesinde ($p<0.001$) yüksekti. Ayrıca NYHA grup III'de NYHA grup II'ye göre ($p<0.005$), NYHA grup IV'de NYHA grup III'e göre ($p<0.001$) anlamlı derecelerde yüksek değerler tespit edildi.



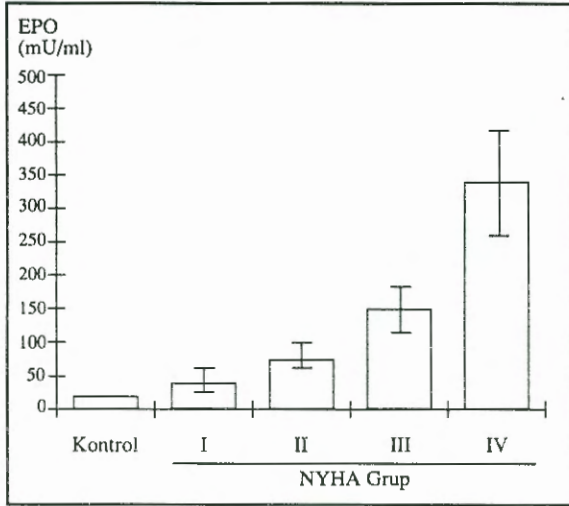
Şekil 1. Hasta grupları ve kontrol grubunda tespit edilen serum eritropoetin değerlerinin dağılımı (ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.)

Serum EPO seviyeleri KKY'li hastalarda NYHA grup I'den NYHA grup IV'e doğru progressif artma gösterdi. Kontrol grubuna göre NYHA grup III ve NYHA grup IV'deki artışlar aynı anlamlılık derecesinde idi ($p<0.001$). NYHA grup III'de NYHA grup II'ye göre ($p<0.001$), NYHA grup IV'de NYHA grup III'e göre ($p<0.005$) anlamlı derecede yüksek değerler gözlemlendi. Serum EPO seviyesinin bağımlı değişken olarak alındığı multipl regresyon analizinde; serum EPO seviyeleri ile yaş, kilo, boy, TA, BUN, kreatinin, ALP, AST, ALT, serum bilirubin, hemoglobin, hematokrit, eritrosit sedimentasyon hızı değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Multipl regresyon analizinde; plazma ANF konsantrasyonu ($p<0.005$), PRA ($p<0.02$) ve serum aldosteron konsantrasyonu ($p<0.05$) serum EPO seviyesinin bağımsız belirleyicileri olarak tespit edildi.

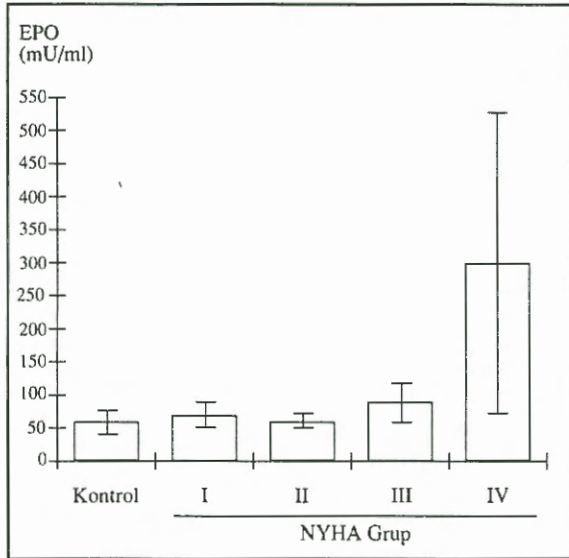
NYHA grup III ve NYHA grup IV de bulunan toplam 10 hastada tedavi öncesi ortalama 36.14 ± 11.5 mÜ/mL olan serum EPO düzeyi digital+diüretik+angiotensin konverting enzim inhibitörü (enalapril 2×10 mg) tedavisinden 3 hafta sonra ortalama 13.34 ± 10.31 mÜ/mL seviyesine düştü ($p<0.0005$). LVEF 0.31 ± 0.004 'den 0.34 ± 0.004 'e yükseldi ($p<0.005$). KKY'nde ve kontrol grubunda serum EPO seviyeleri Şekil 1'de, PRA Şekil 2'de, ANF seviyeleri Şekil 3'de ve aldosteron seviyeleri



Şekil 2. Hasta grupları ve kontrol grubunda tespit edilen plazma renin aktivitesi değerlerinin dağılımı (ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.)



Şekil 3. Hasta grupları ve kontrol grubunda tesbit edilen plazma ANF konsantrasyonları değerlerinin dağılımı (ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.)

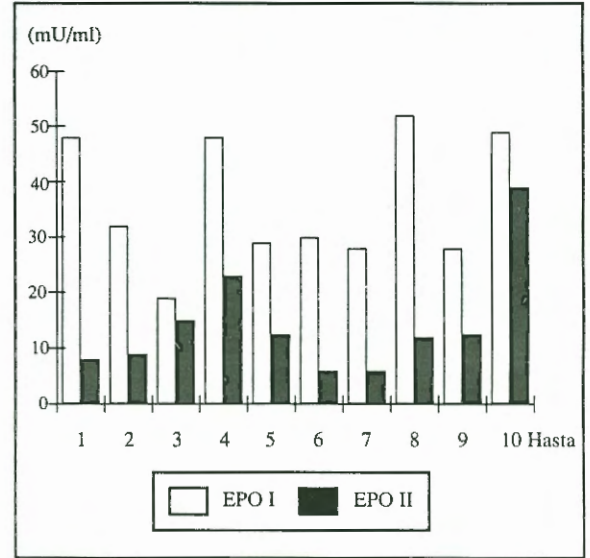


Şekil 4. Hasta grupları ve kontrol grubunda tesbit edilen serum aldosteron seviyelerinin dağılımı (ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.)

Şekil 4'de ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir. Tedavinin serum EPO seviyelerine etkisi Şekil 5'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

KKY efor intoleransına sıvı retansiyonu ve azalmış ömür beklentisinin eşlik ettiği, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve nöroendokrin düzenleme ile karakterize kompleks bir klinik sendromdur. Kalb yetmezliğinde kalp debisinde ve arteriyel kan kitlesinde azalma sonucu kompensatuar olarak sempatik sinir



Şekil 5. Tedavinin serum eritropoetin seviyelerine etkisi (EPO I: tedavi öncesi, EPO II: tedavi sonrası tesbit edilen değerleri göstermektedir.)

sistemi, renin-angiotensin-aldosteron sisteminde çok sayıda nörohumoral değişiklikler ortaya çıkar. Ancak kalb yetmezliği kronikleştikçe, bu kompensatuar mekanizmalar, aşırı vazokonstriksiyon, "afterload" artışı, aşırı su ve tuz tutulması, elektrolit anormallikleri ve aritmiler gibi arzu edilmeyen durumlara sebep olurlar.

Bu çalışmada KKY'de hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olarak serum EPO seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir. NYHA klasifikasyonuna göre grup I'den grup IV'e doğru progressif bir artma mevcuttur. NYHA grup I ve NYHA grup II'de kontrol grubuna göre çok hafif yüksek değerler bulunmasına karşın, kardiyak disfonksiyonun daha ileri derecede olduğu hafif eforla semptomatik olan NYHA grup III ve istirahatle semptomatik olan NYHA grup IV hastalarda belirgin yükselme mevcuttur. KKY'de serum EPO seviyelerindeki yükselme; pulmoner konjesyon, efektif gaz değişiminin engellenmesi, angiotensin II ve vazopressin gibi vazokonstriktörlerce oluşturulan dolaşım değişiklikleri ve düşük kardiyak debi sonucu gelişen renal kan akımındaki azalmayla ilişkilidir (5). Ciddi KKY bulunan hastalarda erişkinde esas olarak böbreklerden üretilen EPO seviyelerindeki gözlenen yükselme renal kan akımındaki azalma ve renal hipoksiyi yansıtıyor olabilir. Bizim çalışmamızda kan oksijen saturasyonunun ölçülmemesine rağmen bu hastalarda artan PRA ile serum EPO arasındaki anlamlı pozitif ilişki renal hipoperfüzyonu dolaylı ola-

rak göstermektedir. Jensen JD.ve arkadaşlarının çalışmasında (6) renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı ile serum EPO seviyeleri arasında belirgin ters korelasyon saptanmıştır. Farelerde yapılan deneylerde deri altı renin enjeksiyonunun renal ve ekstarenal renin sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir (7).

Bu çalışma KKY'de artan EPO seviyesinin; EPO'nin metabolik klirensindeki azalmadan ziyade, sekresyonundaki artma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Çünkü çalışmaya karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar alınmamıştır. Ayrıca KKY subgruplar ve kontrol grubu arasında karaciğer fonksiyonları ve böbrek fonksiyonları açısından istatistiksel bir fark yok iken serum EPO seviyelerinde anlamlı fark olması bu görüşü desteklemektedir.

EPO eritropoeizi düzenleyen major hormondur. Ciddi KKY'de artan serum EPO seviyelerine rağmen kan hemoglobin seviyesi ve hematokrit değeri açısından kontrol grubu ile anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bunun da KKY'de artan su ve tuz tutulumuna bağlı genişleyen plazma hacmine sekonder olduğu düşünülmüştür Volpe M.ve arkadaşlarıncı (8) yapılan çalışmada, KKY'de NYHA grupları arasında hemoglobin seviyesi ve hematokrit değeri bakımından fark bulunmadığı halde iodine albumin dilüsyon metoduyla ölçülen total eritrosit miktarının arttığı ($p<0.05$), ancak plazma hacminin de arttığı ($p<0.01$) gösterilmiştir. Ciddi kalp yetmezliğinde tedaviden sonra serum EPO seviyelerinde düşme saptanması ve beraberinde LVEF'da anlamlı artış olması artan renal kan akımı ve düzelen doku hipoksisinin bir yansıması olduğunu düşündürmektedir. KKY tedavisinde kullanılan ACE inhibitörleri nöroendokrin aktivasyonu engellemekte, kardiyak debiyi, egzersiz toleransını artırmakta, pulmoner konjesyonu azaltmaktadır (9,10). Artmış kardiyak debi, periferik vazokonstriksiyonun kırılması, renal kan akımını dolayısıyla renal oksijenlenmeyi artırmakta ve renal EPO salınımını azaltmaktadır.

Sonuç olarak; KKY'de ortaya çıkan nörohormonal yanıtın bir komponenti de artan serum EPO seviyesi-

dir. EPO hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olarak artmaktadır. Yükselen EPO seviyelerinin önemi bugün için tam olarak ortaya konulamamıştır. EPO artışı KKY'de eritrositoz vasıtasıyla doku hipoksisini gidermeye yönelik bir cevap gibi görünmektedir. Günümüzde KKY'de nöroendokrin aktivasyonu kırma-ya yönelik tedaviler büyük ilerleme sağlamıştır. Nöroendokrin yanıtın bir parçası olan EPO ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Dessypris EN:** Erythropoiesis. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J. Athenns JW, Lukens JN. (eds): Wintrobe's Clinical Hematology. (ninth edition). Philadelphia, Lea&Febiger, 1993, p. 134-157
2. **Fisher JW:** Erythropoietin. In: Massry SG, Glossock RJ. (eds): Textbook of Nephrology (second edition) Baltimore, Williams&Wilkins, 1989 p. 175-180
3. **Sawyer ST, Krantz SB, Goldwasser E:** Binding and receptor mediated endocytosis of erythropoietin in Friend virus-infected erythroid cells. J Biol Chem. 262: 12: 5554, 1987
4. **Klahr S:** Structure and function of the kidneys. Wyngaerden BJ. et al. (eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia, W.B. Saunders Company., 1992. p. 491
5. **Fhyrquist F, Karpinen K, Hankonen T, Saijonmaa O, Rosenlöf K:** High serum erythropoietin levels are normalized during treatment of congestive heart failure with enalapril. J Int. Medicine 226: 257, 1989
6. **Jensen JD, Eiskjer H, Bagger JP, Pedersen EB:** Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure. Relationship to renal perfusion and plazma renin. J Int Medicine 233: 125, 1993
7. **Anagnostou A, Baranowski R, Pillay VKG, Kurtzman N, Vercellotti G, Fried W:** Effect of renin on extrarenal erythropoietin production. J Lab Clin Med. 88: 707, 1976
8. **Volpe M, Tritto C, Testa U et al:** Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic and hormonal profiles. Am J Cardiol. 74: 468, 1994
9. **Kostis JB:** Angiotensin converting enzyme inhibitors. Am Heart J 116: 1580, 1992
10. **Greenwald L, Becker RC:** Expanding the paradigm of the renin-angiotensin system and angiotensin-converting inhibitors. Am Heart J. 128: 997, 1994