

心肥大発現のメカニズム (1)

mechanical stress と心肥大

木下訓光, 山崎 元, 大西祥平, 勝川史憲, 辻 秀一

優秀なスポーツマンの心臓は大きい。スポーツ心臓athlete's heartとして知られるこの心肥大現象は心筋の生理的代償過程の代表格と考えられている。非侵襲的で簡便性の高い心臓超音波の普及は心肥大の形態や機能評価に大きな進歩をもたらした。心電図の電位による判定の時代から左室腔の大きさ・壁厚の測定が可能となり、左室心筋重量の演繹までできるようになった。さらにはドップラー解析によって左室の収縮・拡張機能を評価する多くの信頼性の高い指標も存在する。このような研究背景を受けて、いわゆるスポーツ心臓というものは運動という機械的負荷に対して心臓本来の収縮・拡張機能を維持・亢進させながら適応していった状態であるという説が主流となっている。そして機械的負荷に対する肥大形成機構を容

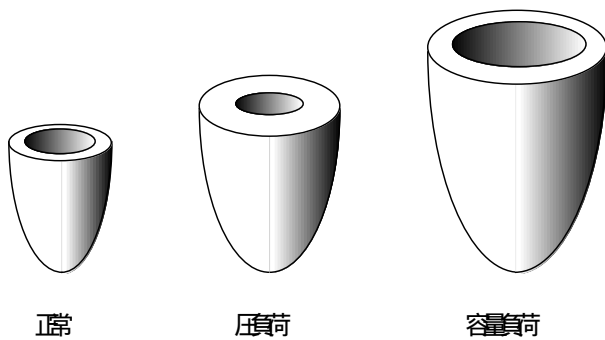


図1 肥大様式 (文献1より改変)

量負荷と圧負荷とに分けて力学的に説明したGrossmanのモデル¹⁾(図1)にならい、スポーツ心臓においても長距離走などの動的運動における容量負荷がもたらす遠心性肥大、そして重量挙げなどの静的運動における圧負荷がもたらす求心性肥大という色分けがされてきた。確かにこれを裏付けるような研究報告も多い。図2は1975年の

Morganrothらの成績である²⁾。陸上の長距離走や水泳の選手に見られるように繰り返す長時間の容量負荷が遠心性肥大をきたす過程は代償期の大動脈弁閉鎖不全症における左室形態の変化を彷彿とさせ単純で理解しやすい。しかし左室壁応力と内径短縮率の関係を調査したSugishitaらの成績では代償期の大動脈弁閉鎖不全症例においては壁応力が長距離走者や健常人らと同レベルに代償されていても内径短縮率が明らかに低くなっていた³⁾。同じ形態を呈していても質的なつまり機能に相違があるわけで、スポーツ心臓があくまで生理的適応の究極像であることを示す格好の例とも解釈できるが、しかしこの機能的差異は一体何に由来するのか。

一方Morganrothらの報告におけるレスリング選手の心臓は典型的な求心性肥大を呈している²⁾。このような変化は動作の中で間欠的かつ著明な血圧上昇を伴うことを根拠に高血圧症や大動脈弁狭窄症における左室形態の変化に模して解釈されることがもっぱらであったが、心筋重量を体の大きさを補正した後年の調査では静的動作を主体とした競技種目の実践と求心性肥大の関係は弱いとするものも見られる。例えばUrhausenらがボディビルダーと長距離走者を比較した1986年の調査では、除脂肪体重で補正をすると心筋重量も拡張末期径もビルダーの方が明らかに小さくなる⁴⁾。レスリング選手に関しても同様の調査結果が1980年Longhurstらによって報告されている⁵⁾。現在これらの種目に従事する選手の心筋重量が一般人と比べて大きいのは、彼らの体格や除脂肪体重が大きいことが最大の要因であると解釈され、その競技特性に関しては動作中実際に心臓が圧負荷に曝

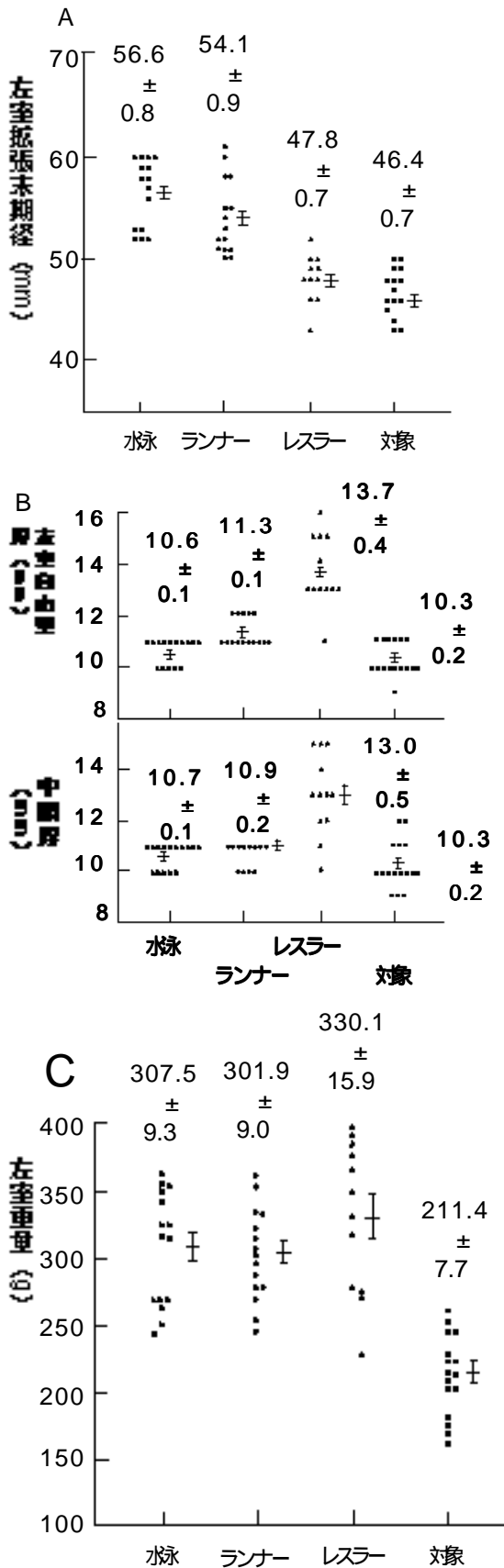


図2 心エコーによる大学運動選手の左室拡張末期径 (A), 左室自由壁厚 (B 上段), 中隔厚 (B 下段), 心筋重量 (C) (文献2より改変)

される絶対的時間が短いということを根拠に左室形態の変化をきたすほどには影響しがたいという位置づけがされている。この体の大きさと心筋重量の関係を示す最も単純なモデルを成長過程にも見ることができる。すなわちヒトにおいては出生以降成人に至るまで心筋重量は20倍に増加し、この間心筋重量は体格と良く相関する(後述)。では除脂肪体重の増加自体が心筋重量増大をもたらすのか。それともそこに何らかの介在因子が存在して骨格筋ともども心筋重量を増加させていくのであろうか。

一方でまた圧負荷の暴露時間の差がスポーツ心臓と高血圧症や大動脈弁狭窄症における心肥大との質的差異をもたらすという概念も比較的考えやすい。しかし同じ左室形態を有する代償期の大動脈弁狭窄症例であっても左室拡張期のストレス/ストレインの関係からは2群にわけることができる、つまり左室コンプライアンスの異なる2集団にわけられるという成績もあり⁶⁾、時間と機械的負荷の2つの軸のみで左室形態の変化における多様性を一刀両断できうるかどうかは依然として判然としない。

また合併症を有さない肥満例の心臓は心筋重量も大きく遠心性肥大の像を呈するという⁷⁾。肥満に伴う絶対的除脂肪体重および循環血液量の増加が恒常的な容量負荷となり、かくなる形態変化をもたらすと解釈されているが、同じように容量負荷によって遠心性肥大をきたす長距離走者や代償期の大動脈弁閉鎖不全症例のフィットネスレベルや心筋のパフォーマンス、左室の力学的環境が同じであるとは言いがたい。

形態変化の終末像が同じ範疇に入るとはいえその変化過程に多様性があることは容易に予想されうることで、これを時間と負荷という物理学的指標のみで解釈することは可能なのだろうか。本来病的肥大心もその生理機能の維持のために肥大してゆくと解釈されているわけだが、ある点を過ぎたところからその代償機転に破綻をきたす。スポーツ心臓に代償破綻は起きえるのか。起きないとするのであればその差は何に由来するのか。また競技種目の違いによって肥大様式に差があるこ

とは良く知られていることであるが、同一競技であっても大相撲の力士のように入門時に遠心性肥大を呈していたものが経験年数や競技レベルが上がるにつれて求心性肥大へと変化していくという現象も観察されている⁸⁾。相撲のような競技の場合、心形態の決定には運動という単一の指標以外に肥満、高血圧などの因子も関与しているであろう。言うまでもないが心臓の大きさを決めるのは運動だけではなく、この点にスポーツ医学者がスポーツ心臓を探求する意義が見え隠れする。スポーツ医学が文字通りスポーツに秀でた者のためにある学問であるとするならば、競技選手の心形態を競技力や成績向上、運動中の突然死予防という軸の中だけでとらえていく意味は大きい。しかし所詮スポーツ選手は minority でしかない。このような視点に立つならば、スポーツ医学(あるいはスポーツ心臓病学)自体も minority に終わるのである。スポーツ医学のその目的は health promotion であり fitness coordination であり risk reduction である。その先に見据えるものは quality of life の向上である。優秀なスポーツマシンを養成することが目的ではない。

今や運動 exercise スポーツという手段は全ての人々が至福な人生を送るための鍵の一つとなっている。身体活動量が心血管リスクを修飾する要素である一方⁹⁾、左室肥大は独立した予後不良因子でもある¹⁰⁾。そして運動は肥大心形成のストレスの一つでもある。もちろん運動によってスポーツ心臓といういわば恩恵にあずかれる者は minority であるが、運動が心臓に及ぼす影響を新たなより広い視点で捉えていく姿勢・試みはスポーツ心臓の探求が minor な貢献に終わらぬ根拠ともなる。このような観点から、なぜ心臓は肥大し形態を変えていくのかということについて整理してみる。

機械的負荷と心臓

肥大 hypertrophy というのは細胞数の増加を伴わない、細胞容積および臓器容積の増大をいう。心肥大の場合、心筋細胞自体の容積増大と間質

(血管、コラーゲン、線維芽細胞、血管平滑筋など)の増大またはその両者にとわけて考えることができる¹¹⁾。心筋細胞容積の増大は収縮蛋白の合成亢進、筋原線維数の増加を伴うのが通常である¹²⁾。それぞれの機械的負荷や液性因子に対する反応には相違を認め、心臓の肥大過程における多様性を形作る一因ともなっている。その一つ一つに対する詳細な検討は避けるが、基本的な過程について総括する。まず始めに心肥大形成において最も重要な因子と考えられる機械的負荷について概説する。

1. 妊娠と心臓

前述したスポーツ心臓における容量負荷の生理的な近似モデルを正常な妊婦の心臓に見ることができる。

妊娠初期に全身血管抵抗は低下し体液貯留のメカニズムが働くため心拍出量、循環血液量、前負荷の増加をきたす¹³⁾。循環血漿量は第2トリメスタの終わりまで徐々に増加し¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、妊娠前と比べて約 1250ml 増加¹⁷⁾、以後は出産までこのレベルを維持するという¹³⁾。この容量負荷のため第一トリメスタより左室拡張末期径は増大、壁応力の代償機転によって左室壁厚も増大し、結果心筋重量は増加する¹³⁾と信じられている。事実心臓超音波による心筋重量を検討した研究でも妊娠が進むにつれて母体の心臓の左室拡張末期径・左室壁厚・左室心筋重量は増加していくという報告が多い(16)18)19)。これに加えて一回拍出量・心拍出量・左室駆出率なども増大し、収縮機能は維持あるいは亢進すると考えられている¹⁹⁾。

2. 機械的負荷に対する心筋細胞の反応

純粋に物理的な刺激が心筋肥大を引き起こすメカニズムを示唆するいくつかの報告がある。1972年 Peterson と Lesch はウサギの摘出右室乳頭筋に伸展刺激を与えることで蛋白合成が亢進すること²⁰⁾を、また 1978年 Schreiber らは心筋細胞より抽出した核に静水圧をかけると mRNA の合成が亢進すること²¹⁾をそれぞれ報告している。また 1989年に Mann らはネコの培養心筋細胞をシリコ

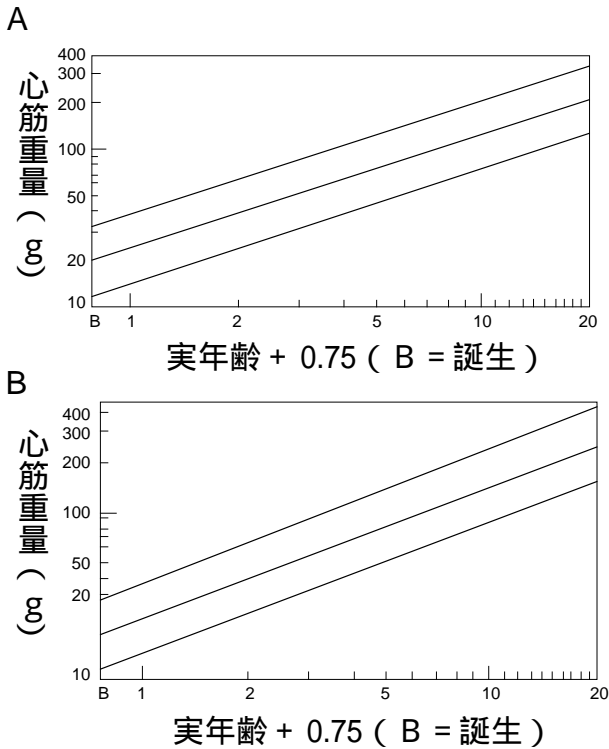


図3 年令と心筋重量の関係 (A: 女性 100 名, B: 男性 100 名) 20 歳以下 (文献 37 より改変)

ン膜上で伸展させ RNA と蛋白の生合成の亢進を観察している²²⁾。

現在このような心筋細胞に対する伸展刺激によって活性化あるいは不活化されるイオンチャンネルがいくつか知られており²³⁾, イノシトールリン酸系, Cキナーゼを介して核内の癌遺伝子 (C-fos など) を活性化し蛋白生合成亢進に寄与する²⁴⁾ ことが明らかにされている。

この伸展刺激に関しては筋肉にかかる張力に比例して蛋白合成が亢進するという報告がある²⁵⁾ が, 張力の作用する時間と肥大形成との関係を検討した研究はない。

したがって時間的な要素を仮に度外視するとスポーツ心臓や妊婦の心臓における容量負荷モデルと僧帽弁逆流症や大動脈弁逆流症などにおける容量負荷の初期の物理的条件は平等であることが予測される。もちろん逆流の程度が強ければ適応過程を容易に逸脱いえることは周知の事実である。さらに不全心筋における収縮能力の低下過程を考えると心筋疲労という概念に従えば, 負荷の時間的要素は無視できない。しかしながら病的心と生理的代償を差別化しているのはこの時間軸だけ

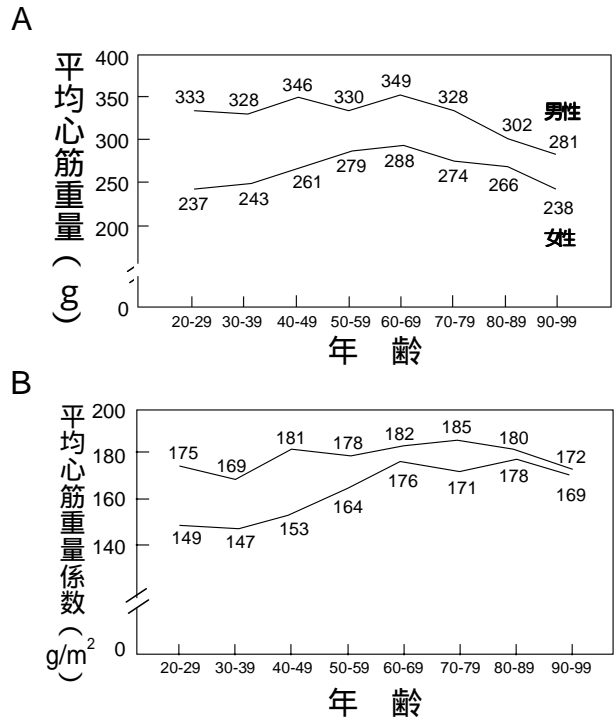


図4 年令と心筋重量の関係 (A: 女性 392 名, B: 男性 373 名) 20 歳以上 (文献 38 より改変)

でもない。

3. ヒトの成長と心臓

ヒトの場合心筋細胞数は胎生期に増加する²⁶⁾。この時期の心筋細胞は種々の成長因子の影響下にあることが知られている。代表的なものに fibroblast growth factor, transforming growth factor-²⁷⁾ があるがこのほか platelet-derived growth factor, epidermal growth factor, insulinlike growth factor-1 などの関与も示唆されている²⁷⁾。

出生後はラットの場合3週位まで心筋細胞数は増加し続けるが (特に左室)²⁸⁾, ヒトにおける検討は乏しい。しかしやはり出生後約2週間程度は細胞分裂は続き²⁹⁾³⁰⁾ 成人心筋細胞へと分化し終わると以後は核の分裂は起こるものの細胞分裂には至らないため基本的には細胞数は増加しない³¹⁾ と考えられている。

超音波装置による検討では子宮内において胎児の両心室拡張末期径, 左室後壁厚, 中隔厚, 容量, 心拍出量は BPD や gestational week に比例して大きくなる³²⁾³³⁾³⁴⁾³⁵⁾。出生とともに母体循環より離脱し, 胎盤血流の消失に伴い全身血管抵抗は約 2 倍

表 重症肥満のみ, 高血圧のみ, 肥満と高血圧の合併例における心形態および血行動態の変化(= 増加, = 低下)(文献 48 より改変)

	肥満のみ	高血圧のみ	肥満と高血圧の合併
心拍数	N	N	N
血圧	N		
1回拍出量		N	
心拍出量		N	
収縮期血管抵抗			N or
左室容量		N	
左室壁応力	N or	N or	
左室肥大	遠心性	求心性	混合
左室拡張能障害	通常認める	通常認める	通常認める
左室収縮能障害	しばしば認める	通常認めない	しばしば認める
左室不全	しばしば認める	しばしば認める	一般に認める
右室肥大	しばしば認める	通常認めない	しばしば認める
右室拡張	しばしば認める	通常認めない	しばしば認める
右室不全	しばしば認める	通常認めない	しばしば認める

に跳ね上がり³⁶⁾, 左室は急激な圧負荷に曝されるため心臓は出生後1週間で急速に増大する。

その後は西洋人を中心とした剖検データによると, 成長と共に身長・体重・体表面積は大きくなっていくが, これと共に心筋重量も増加し, 10歳までの正常心の剖検データでは体重との相関性は非常に高くなっている³⁷⁾. 10歳以後もこれに比べると相関性は落ちるものの体重と心筋重量との関係は維持されている. 特に20歳までは年齢と心筋重量との相関性も良い(図3). しかしこの年齢を過ぎると体格・体重の変化は小さくなり, 心筋重量は60歳まで男性の場合はほぼ一定, 女性の場合はゆるやかながら増加する傾向を認め, 60歳を過ぎると男女ともに減少傾向となる(図4). 心筋重量を体表面積補正した場合でもほぼ類似の推移をする³⁸⁾.

体格が大きくなれば循環血液量も増える. 身長と体重から循環血液量を回帰推定する式も提唱されている. そのため成長期には体格増大に伴い循環血液量は増加し続け, 心臓は恒常的に容量負荷の状態に置かれると解釈される³⁹⁾. 事実この時期の左室壁厚は増加傾向にある³⁷⁾. 残念ながら左室内腔径やその比の推移を検討したデータはない. 一方で20歳を過ぎると60歳位までは左室壁厚はほぼ一定となる. これを体表面積補正した場合でもほぼ類似の推移をする³⁸⁾.

このように体格の大きさは心臓に対して機械的負荷を与える重要な因子であることが類推されるものの, 成長期においては肝臓・膵臓・腎臓など他の臓器重量も著しく増加することを考えれば種々の成長因子の影響と心筋重量の増加を切り離して考えることはできない. また成長期以降も心筋重量の変化に大きな男女差を認めていることも無視しえない事実である.

4. 肥満と心臓

一方, 20歳を過ぎても体重と心筋重量の関係はそれまでよりも相関性が低くなるものの依然保たれている³⁸⁾⁴⁰⁾ことが肥満者の心臓の検討から判明している. 肥満者の心臓は大きい. これは当然体重と心筋重量との相関からも演繹して考えることができることだが, この他 BMI⁴¹⁾⁴²⁾はもちろんのこと, インピーダンス法⁴³⁾やウェストヒップ比(44)によって評価された肥満度とも心筋重量が相関することが知られている. またその肥大形態は高血圧のないものでは遠心性肥大となる. このような肥満における心形態の変化については古くから Grossman の容量負荷のモデルで説明されてきている. すなわち肥満者においては循環血液量も心拍出量もともに増大する. 脂肪組織は代謝の上では active な組織ではあるが安静時 100g あたり 2 ~ 3mL/min 程度の血流を必要としている⁴⁵⁾. 脂肪

細胞の数の増加, または脂肪細胞自体の肥大によってこの脂肪組織の血流要求量は増え, 心拍出量の増加そして循環血液量すなわち前負荷の増大をもたらす。事実肥満者の最大酸素摂取量は非肥満者に比べて大きい一方で, 動静脈酸素分圧較差は正常範囲内である⁴⁶⁾ という観察もあり, 心拍出量の増加は過剰な脂肪組織における代謝要求の増大をまかなう適応と考えられている。このような恒常的な容量負荷が肥満者において心臓の遠心性肥大をもたらすと推測される。Yoshinaga ら⁴³⁾ は267名の12歳の少年少女を対象にインピーダンス法にて体組成を測定, 血圧も含めて心エコーから求めた心筋重量と回帰分析を行っている。計算された心筋重量自体はBMI や除脂肪体重と良く相関したものの, 心筋重量を身長補正した場合, 除脂肪体重や血圧との相関はなくなり総脂肪量のみが相関すると報告している。彼らは成長期の児童においては除脂肪体重は成長に伴う体重増加に比例するためこの年代の肥満例の心臓を評価するうえで補正に適した指標でないとしている。また Rasooly ら⁴⁴⁾ は正常血圧(140/90以下)かつ心疾患を有さない体重62.2 ~ 128.6kgの25名の肥満者を対象にウェストヒップ比を測定, 心エコー法から計算した心筋重量との相関を指摘している。

このような肥満者におけるadiposityの心筋重量に与える影響は剖検によるデータからも伺い知ることができる。すなわちSmithとWilliusら⁴⁷⁾ は135名の肥満者の剖検を行い, 彼らの心筋重量が正常者の身長体重から演繹された値よりも大きく, この傾向は肥満度の高いもので著しかったと報告している。ただしこれは血圧を考慮したデータではない。肥満者には高血圧症例が多く, この点が純粋に肥満の影響を知るうえでの難しさにつながっているが, 3922人を対象にBMIで肥満度を評価したFramingham Heart Study(41)では, 肥満者における心筋重量の増加は高血圧とは独立した関係にあると結論づけている。

以上のように肥満者においては除脂肪体重や脂肪量の増加に伴う容量負荷が心筋重量増大, 遠心性肥大の大きな要因であることは言うまでもない。しかしこの単純な物理的モデルから考察され

る心臓ではスポーツ心臓や妊婦の心臓と‘同じ’心臓を想像しかねず, いわゆる obesity cardiomyopathyと呼ばれる質的異常は何に由来するのかという疑問に対する答にはならない。

容量負荷に伴う内径拡大に対して十分な代償性肥大が起きなければ当然収縮機能異常をきたす。一方で代償機転の働いた遠心性肥大心でも将来的に拡張機能異常を来しえることは慢性のARやmassive ARにおいて経過と共に左室拡張末期圧が上昇してくることを考えれば想像しやすい。

肥満の場合表に示すごとく高血圧のない症例でも拡張機能異常を呈することが報告されている⁴⁸⁾。しかしこれはあくまで重度肥満におけるデータである。1995年のAlpertらの報告⁴⁹⁾も, 理想体重の2倍の体重の正常血圧肥満者を対象に遠心性肥大と拡張能異常の存在を指摘している。実際軽症および中等度肥満における確立したデータはない。するとやはり負荷の時間的要素が心機能破綻の決め手なのだろうか。事実Nakajimaら⁵⁰⁾は肥満歴の長い者のほうが短い者に比べて心機能異常や構造異常が多いことを指摘している。この機能異常が顕在化する過程において細胞レベルや組織レベルにいかなる現象が起きているかはともかく, ARの経過を見ても明らかのように時間的要素のなす役割は大きいと想像される。

確かに長距離走者のスポーツ心臓における遠心性肥大においては, その負荷の絶対的時間や絶対量は肥満や弁膜症に比べれば圧倒的に少なく心機能の観点から負荷の程度や時間軸に線を引くことは可能であろう。

しかし心筋重量の増大は冠疾患の独立した危険因子である。運動は(もちろん方法論にもよるが)心筋重量を増大させる要因であると同時に, 冠疾患危険率を下げる要因でもある。この質的差異にはいかなる機転が働いているのかという極めて単純な疑問に答えるには物理的パラメーターだけでは力不足であろう。もちろん動脈硬化の発生機転に機械的な因子が重要な役割を果たしていることは, 高血圧におけるモデル, すなわち内圧による内皮障害が動脈硬化のinitiatorでありプラーク形成に伴うshear stressを代償するvascular remodel-

ing の破綻が狭窄病変を形成していくという図式からも明白であるが、その他多くの要素が関与していることは周知のごとくである。

次項では心肥大における液性因子の役割を中心に、心筋細胞と間質を構成する非心筋細胞とでの病態生理の違い、ミオシン isoform と疾患特異性などを論じ、スポーツ心臓の uniqueness を浮き彫りにしていく予定である。

文献

- 1) Grossman,W.,et al.: Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. J Clin Invest. 56,56,1975
- 2) Morganroth,J.,et al.: Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. Ann Intern Med. 82,521-524,1975
- 3) Sugishita,Y.,et al.: Myocardial mechanics of athletic hearts in comparison with diseased hearts. Am Heart J. 105,273-280,1983
- 4) Urhausen,A.,et al.: One- and two-dimensional echocardiography in body builder and endurance-trained subjects. Int J Sports Med.10,139-144,1989
- 5) Longhurst,J.C.,et al.: Echocardiographic left ventricular masses in distance runners and weight lifters. J Appl Physiol. 48,154-162,1980
- 6) Peterson,K.L.,et al.: Diastolic left ventricular pressure-volume and stress-strain relations in patients with valvular aortic stenosis and left ventricular hypertrophy. Circulation. 58,77-89,1978
- 7) Alpert,M.A.,et al.: Obesity and the heart. Am J Med Sci.306,117-123,1993
- 8) Ohnishi S.,et al.: Cross-sectional study of cardiac geometry in grand sumo wrestlers. Med Sci Sports Exerc. 28(suppl),S172,1996
- 9) Blair,S.N.,et al.: Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. JAMA. 276,205-210,1996
- 10) Levy,D.,et al.: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Eng Med 322,1561-1566,1990
- 11) Weber,K.T.,et al.: Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation. 83,1849-1865.1991
- 12) 山崎 力他:心肥大形成のメカニズム1 機械的負荷による心肥大. 治療学. 26,1441-1444,1992
- 13) Duvekot,J.J.,et al.: Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. Obstet Gynecol Surv.49,S1-14,
- 14) Bader,R.A.,et al.: Hemodynamics at rest and during exercise in normal pregnancy as studied by cardiac catheterization. J Clin Invest. 34,1524-,1955
- 15) Lees,M.M.,et al.: A study of cardiac output at rest throughout pregnancy. J Obstet Gynecol Br Commonw. 74,319-,1967
- 16) Robson,S.C.,et al.: Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. Am J Physiol. 256H,1060-,1989
- 17) Hytten,F.E.,et al.: Increase in plasma volume during normal pregnancy. J Obstet Gynecol Br Commonw. 70,402-7,1963
- 18) Duvekot,J.J.,et al.: Early-pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments by a primary fall in systemic vascular tone. Am J Obstet Gynecol. 169,1382-1392,1993
- 19) Katz,R.,et al.: Effects of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. Circulation. 58,434-441,1978
- 20) Peterson,M.B.,et al.: Protein synthesis and amino acid transport in isolated rabbit right ventricular muscle. Circ Res. 31,317-327,1972
- 21) Schreiber,S.S.,et al.: Effect of hydrostatic pressure on isolated cardiac nuclei: stimulation of RNA polymerase Γ activity. Cardiovasc Res. 12,265-,1978
- 22) Mann,D.L.,et al.: Load regulation of the properties of adult feline cardiocytes: growth induction by cellular deformation. Circ Res. 64,1079-1090, 1989
- 23) Morgan,H.,et al.: Cardiac hypertrophy.Mechanical,

- neural, and endocrine dependence. *Circulation*. 83,13-25,1991
- 24) Komuro, I., et al.: Mechanical loading stimulates cell hypertrophy and specific gene expression in cultured rat cardiac myocytes. Possible role of protein kinase C activation. *J Biol Chem*. 266,1265-1268,1991
- 25) Kent, R.L., et al.: Load responsiveness of protein synthesis in adult mammalian myocardium: Role of cardiac deformation linked to sodium influx. *Circ Res*. 64,74-85,1989
- 26) Xavier-Vidal, R., et al.: Cardiomyocyte proliferation and hypertrophy in the human fetus: quantitative study of the myocyte nuclei. *Bull Assoc Anat*. 79,27-31,1995
- 27) Schneider, M.D., et al.: Cardiac myocytes targets for the action of peptide growth factors. *Circulation*. 81,1443-1456,1990
- 28) Rakusan, K.: Cardiac growth, maturation, and aging. In: Zak, R., ed. *Growth of the Heart in Health and Disease*. New York: Raven, 1984: 131-164
- 29) Anversa, P., et al.: Morphometric study of early postnatal development in the left and right ventricular myocardium of the rat. Hypertrophy, hyperplasia, and binucleation of myocytes. *Circ Res*. 46,495-502,1980
- 30) Zak, R., et al.: Development and proliferative capacity of cardiac muscle cells. *Circ Res*. 34-35 (suppl),17-25,1974
- 31) Ueno, H., et al.: Differentiation of cardiac myocytes after mitogen withdrawal exhibits three sequential states of the ventricular growth response. *J Cell Biol*. 107,1911-1918,1988
- 32) Wladimiroff, J.W., et al.: Fetal echocardiography; basic and clinical considerations. *Ultrasound in Med & Biol*. 10,315-327,1984
- 33) Shime, J., et al.: Two-dimensional and M mode echocardiography in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 148,679-685,1984
- 34) Allen, L.D., et al.: M-mode echocardiography in the developing human fetus. *Br Heart J*. 47,573-583,1982
- 35) Shime, J., et al.: Quantitative two-dimensional echocardiographic assessment of fetal cardiac growth. *Am J Obstet Gynecol*. 154,294-300,1986
- 36) Guyton, A.C.: Fetal and neonatal physiology. IN: *Textbook of medical physiology*. 8th ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1991: 929-938
- 37) Sholtz, D.A., et al.: Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. part I (growth): A quantitative anatomic study of 200 specimens from subjects from birth to 19 years old. *Mayo Clin Proc*. 63,126-136,1988
- 38) Kitzman, D.W., et al.: Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. part II (maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. *Mayo Clin Proc*. 63,137-146,1988
- 39) Anversa, P., et al.: Myocyte cellular hypertrophy and hyperplasia in the heart during postnatal maturation and aging. *Acta Paediatr Suppl*. 383,29-31,1992
- 40) Giovanni, S., et al.: Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 20,1251-1260,1992
- 41) Lauer, M.S., et al.: The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. Framingham heart study. *JAMA*. 266,231-236,1991
- 42) Wilkstrand, J., et al.: Body fat distribution and left ventricular morphology and function in obese females. *J Hypertens*. 11,1259-1266,1993
- 43) Yoshinaga, M., et al.: Effect of total adipose weight and systemic hypertension on left ventricular mass in children. *Am J Cardiol*. 76,785-787,1995
- 44) Rasooly, Y., et al.: Relation between body fat distribution and left ventricular mass in men without structural heart disease or systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 71,1477-1479,1993
- 45) Alexander, J.K.: The heart and obesity. IN: *Hurst's the heart*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 1994: 1937-1942
- 46) Alexander, J.K., et al.: Blood volume, cardiac output and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. *Cardiovasc Res Cent Bull*. 1,39-44,1962
- 47) Smith, H.L., et al.: Adiposity of the heart. *Arch Intern Med*. 52,929-931,1973
- 48) Alpert, M.A., et al.: Obesity and the heart. *Am J Med Sci*. 306,117-123,1993
- 49) Alpert, M.A., et al.: Influence of left ventricular mass on left ventricular filling in normotensive morbid obesity. *Am Heart J*. 130,1068-1073,1995
- 50) Nakajima, T., et al.: Noninvasive study of left ventricular performance in obese patients: Influence of duration on obesity. *Circulation*. 71,481-486,1985
- 51) Epstein, F.H.: The emerging concept of vascular remodeling. *N Eng J Med*. 330,1431-1438,1994