

Disfunción diastólica, hipertrofia ventricular izquierda y microalbuminuria en la hipertensión arterial esencial ligera-moderada

Manuel de Mora Martín, Pedro Aranda Lara*, Francisco Javier Aranda Lara*, Said Barakat, Javier Zafra Sánchez, Álvaro Rubio Alcaide, Tomás Urda Valcárcel, Jesús Álvarez Rubiera, Ricardo Vivancos Delgado, José Manuel Sánchez Calle y Félix Malpartida

Servicios de Cardiología y *Nefrología. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

hipertensión arterial/ función diastólica/ hipertrofia ventricular izquierda/ microalbuminuria

Introducción. Aunque se conoce que existe una alta prevalencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en los hipertensos que precede a la hipertrofia ventricular, se han comunicado pocos datos en la bibliografía sobre la posible relación entre tales hallazgos y la presencia de microalbuminuria.

Objetivos. Nuestro estudio realizado en sujetos con hipertensión ligera-moderada jóvenes no diabéticos y sin tratamiento previo pretende evaluar la prevalencia y posible asociación entre microalbuminuria, disfunción diastólica e hipertrofia ventricular izquierda.

Material y métodos. Se estudiaron prospectivamente 80 hipertensos no tratados, con creatinemia normal, no diabéticos (el 52,5% mujeres y el 47,5% varones, con una edad media de $41,4 \pm 9,6$ años), a quienes se les realizó ecocardiografía-Doppler, cuantificándose los índices de llenado: relación de velocidad pico de llenado precoz/tardío y tiempo de desaceleración del llenado precoz. Se definió la hipertrofia ventricular izquierda según criterios de Devereux. A los hipertensos se les determinó la microalbuminuria mediante radioinmunoanálisis en orina de 24 h (microalbuminuria: 30-300 mg/24 h).

Resultados. Se detectó microalbuminuria en el 23,7% de los sujetos, hipertrofia ventricular izquierda en el 40% y el 48,8% presentaba disfunción diastólica, sin asociación estadísticamente significativa entre las mismas. Sólo el 29,5% de los sujetos estaba libre de afectación cardiorrenal. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre la relación de velocidad pico de llenado precoz/tardío y la microalbuminuria ($p < 0,01$), pero en el análisis de regresión múltiple se descartó dicha asociación. La relación de velocidad pico de llenado precoz/tardío está independientemente relacionada con la edad y la presión arterial diastólica.

Conclusiones. Existe una alta prevalencia de afectación cardíaca y/o renal en pacientes con hi-

pertensión ligera, estando libre de ellas sólo el 29,5% de los sujetos. No encontramos asociación entre dichas lesiones de órganos.

DISFUNCTION DIASTOLIC, LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY AND MICROALBUMINURIA IN MILD TO MODERATE ESSENTIAL HYPERTENSION

Introduction. It is known, that there is a high prevalence of left ventricular diastolic disfunction, which precedes left ventricular hypertrophy in hypertensive people, but there is little published in literature about the relationship between these findings and the presence of microalbuminuria.

Objective. In our study, we pretend to evaluate prevalence and eventual relation among microalbuminuria, diastolic disfunction and left ventricular hypertrophy, in young mild to moderate hypertensive patients, non diabetic and without previous treatment.

Material and methods. We studied prospectively 80 untreated hypertensive patients, with normal serum creatinine, and non diabetic (52.5% women and 47.5% men, mean age 41.4 ± 9.6 years). We evaluated filling indexes by Doppler Ecocardiography: Ratio of early to late diastolic peak filling velocity and early filling deceleration time. Left ventricular hypertrophy was defined by Devereux's criteria. Microalbuminuria in twenty four hours was measured by radioimmunoassay in hypertensive patients (microalbuminuria: 30-300 mg/24 hours).

Results. Microalbuminuria occurred in 23.7%, left ventricular hypertrophy 40%, and diastolic disfunction 48.8%, no significant correlation existed between the same. Only 29.5% had no cardiac or renal disease. Statistically significant differences were found in ratio of early to late diastolic peak filling velocity and microalbuminuria, between the two study populations, but multiple regression analysis didn't prove such correlation. Ratio of early to late

Correspondencia: Dr. M. de Mora Martín.
Pintor Guerrero del Castillo, 2, 4.º 2.ª. 29016 Málaga.

Recibido el 12 de agosto de 1996.

Aceptado para su publicación el 17 de enero de 1997.

diastolic peak filling velocity was independently related to age and diastolic blood pressure.

Conclusions. There is a high prevalence of cardiac and/or renal disease in mild hypertensive patients, only 29.5% of these patients are free of disease. We don't find relation between lesions in these organs.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 233-238)

INTRODUCCIÓN

Se conoce que muchos hipertensos no diabéticos tienen excreción de albúmina en valores microalbuminúricos¹, que guarda relación con trastornos de la permeabilidad capilar en el glomérulo², y en varios estudios se ha identificado a la microalbuminuria (MAB), como un factor de riesgo de enfermedades aterotrombóticas de primera magnitud, tan importante o más que la hipertensión arterial y el colesterol³. Aunque se conoce que existe una alta prevalencia de disfunción diastólica (DD) del ventrículo izquierdo en los hipertensos que precede a la hipertrofia ventricular izquierda (HVI)⁴⁻⁶, se han comunicado pocos datos en la bibliografía sobre la posible relación entre tales hallazgos y la presencia de MAB, siendo algunos de ellos poco precisos⁷⁻⁹. Recientemente se ha afirmado que dichas lesiones se ven influidas por factores independientes¹⁰. La HVI y la MAB, además de representar complicaciones orgánicas de la hipertensión arterial, son factores de riesgo cardiovascular independientes añadidos a la propia hipertensión arterial^{3,11}, por lo que su determinación es de enorme interés en la valoración del paciente hipertenso. Nuestro estudio realizado en hipertensos jóvenes no diabéticos y sin tratamiento previo pretende evaluar la prevalencia y relación de las lesiones en los órganos dianas: corazón y riñón.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron prospectivamente 80 sujetos con hipertensión ligera-moderada consecutivos, no tratados, con creatinemia normal y no diabéticos (el 52,5% mujeres y el 47,5% varones). Los pacientes debían reunir los siguientes requisitos: a) ser menores de 55 años; b) no recibir tratamiento, y c) ausencia de otras enfermedades. A todos los pacientes se les determinó la presión arterial en tres ocasiones, separadas al menos una semana, mediante esfigmomanómetro de mercurio en condiciones basales. La presión sistólica se consideró como la registrada en la fase I de Korotkoff y la diastólica la que se objetivó en la fase V. Se consideró hipertensión arterial ligera la presión sistólica de 140-159 mmHg y/o diastólica de 90-99 mmHg y moderada la presión sistólica de 160-179 mmHg y/o diastóli-

ca de 100-109 mmHg¹². Les fue realizada una ecocardiografía-Doppler por parte del mismo evaluador en todos los casos, teniendo sólo conocimiento de la existencia de hipertensión arterial como diagnóstico y cuantificándose los siguientes índices de llenado según método publicado previamente⁶: relación de velocidad pico de llenado precoz y tardío (E/A) y tiempo de desaceleración de la onda E (TD). Se promediaron tres ciclos cardíacos. En un subgrupo de 20 pacientes se realizaron dos registros en el transcurso de una hora para conocer la reproducibilidad del método, encontrándose un coeficiente de reproducibilidad intraobservador superior a 0,80¹³. Se definió que existía HVI si el índice de masa (INDM) según Devereux era mayor de 134 y 110 g/m², en varones o mujeres, respectivamente¹⁴. Se definió como disfunción diastólica si presentaban uno de los dos patrones de alteración de la función diastólica: patrón de retraso en la relajación ventricular (tipo I), caracterizado por E/A < 1 o el patrón restrictivo (tipo II) caracterizado por E/A > 1,5 y TD < 130 ms¹⁵. Se cuantificó la fracción de eyección según el método de Teichholz¹⁶.

A los pacientes hipertensos se les determinó la microalbuminuria mediante radioinmunoanálisis (RIA) en orina de 24 h (se consideró microalbuminuria: 20-200 µg/min; 30-300 mg/24 h) y proteinuria franca > 200 µg/min (> 300 mg/24 h). Se utilizó el RIA con marcador-¹²⁵I con doble anticuerpo de un equipo comercial (Diagnostic Products Corporation) dando los resultados en mg/l, según las especificaciones que el fabricante del equipo aporta. La sensibilidad de dicho método es de 0,9 µg/ml, y es altamente específico para la albúmina humana, con una extremada baja reactividad con alfa-fetoproteína, albúmina sérica bovina u otros componentes que pueden estar presentes en la orina humana. En una muestra de 20 voluntarios, realizada por el fabricante, el 90% de los resultados estuvieron entre 11,5 y 12,5 µg/min para orina de 24 y 3 h, respectivamente.

Para el análisis estadístico entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t de Student y para el análisis cualitativo la prueba de la χ^2 . Se utilizó el análisis de regresión lineal entre las variables Doppler y variables clínicas o ecocardiográficas. Como análisis multivariado se utilizó la regresión múltiple paso a paso hacia adelante, en el que se introdujo como variable dependiente el E/A y como independientes todas las que mostraron en el análisis univariado una $p < 0,1$. Se consideró como significación estadística una $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 6.1 para Windows, número de licencia 1325145.

RESULTADOS

Población estudiada

Ochenta pacientes de ambos sexos fueron incluidos en el estudio. La mayor parte eran hipertensos mode-

TABLA 1
Características de los pacientes según microalbuminuria (MAB)

	MAB < 30 mg/24 h	MAB > 30 mg/24 h	Total
Número	61	19	80
Edad	40 ± 9	46 ± 12	41,4 ± 9,6**
Sexo femenino (%)	54,1	47,4	52,5
Índice de Quetelet	28,6 ± 4	29,1 ± 5	28,7 ± 4
PAS	156 ± 10	157 ± 12	156 ± 10
PAD	99,7 ± 4,5	101,4 ± 4,2	100 ± 4,4*
HTA ligera (%)	32,8	21,1	30
HTA moderada (%)	67,2	78,9	70

PAS y PAD: presiones arteriales sistólica y diastólica; *p < 0,1; **p < 0,05.

TABLA 2
Hallazgos ecocardiográficos según la microalbuminuria

	MAB < 30 mg/24 h	MAB > 30 mg/24 h	Total
Septo (mm)	9,8 ± 1,4	10,3 ± 1,4	10 ± 1,6
Diámetro diastólico (mm)	48,6 ± 4,7	49 ± 4	48,6 ± 4,7
Pared posterior (mm)	9,4 ± 1,5	9,8 ± 1,3	9,5 ± 1,5
Diámetro sistólico (mm)	29,1 ± 4,9	29,8 ± 4,8	29,3 ± 4,9
Fracción de eyección (%)	66 ± 8	63 ± 8	65 ± 8
INDM (g/m ²)	115,8 ± 21	124,2 ± 25	117,8 ± 22
E/A	1 ± 0,28	0,9 ± 0,26	1 ± 0,27*
TD (ms)	172 ± 47	167 ± 61	170 ± 50

INDM: índice de masa; E y A: velocidad pico llenado precoz y tardío; TD: tiempo de desaceleración del llenado precoz; *p < 0,01.

rados y tenían un índice de Quetelet (peso/altura²) elevado. Los pacientes con MAB tenían mayor edad de forma significativa y tenían una presión diastólica más alta (tabla 1).

Comparación de la ecocardiografía según presencia de microalbuminuria

Aunque el INDM era mayor en los pacientes con MAB, las diferencias no eran significativas. En los índices Doppler la relación entre la velocidad de llenado precoz y tardío (E/A) era significativamente mayor en los pacientes con MAB; sin embargo, no hubo diferencias entre ambos grupos en TD (tabla 2). Cuando se categorizó a los pacientes según los criterios que aparecen en la bibliografía de HVI y disfunción diastólica^{14,15}, hubo un 48,8% de DD presentando todos el patrón tipo I, un 40% de HVI y sólo el 31,1% tenía un corazón sin hallazgos patológicos. Libre de DD, HVI

TABLA 3
Lesiones de órganos en sujetos con hipertensión ligera-moderada

	MAB < 30 mg/24 h	MAB > 30 mg/24 h	Total
N = 80			
Disfunción diastólica (%)	44,3	63,2	48,8
Hipertrofia ventricular izquierda (%)	31,6	42,6	40
Corazón sano (%)	29,5	36,8	31,1

MAB: microalbuminuria.

TABLA 4
Coefficiente de correlación lineal entre índices Doppler y variables

	E/A (r)	TD (r)
Edad	-0,65*	-0,41*
Índice de Quetelet	-0,1	-0,02
PAS	-0,1	-0,01
PAD	-0,33*	-0,19**
Septo	-0,06	-0,02
Diámetro diastólico	-0,12	-0,12
Pared posterior	-0,02	-0,02
Diámetro sistólico	-0,15	-0,08
Fracción de eyección	-0,16	-0,01
INDM	-0,02	-0,04

E y A: velocidad pico llenado precoz y tardío; TD: tiempo de desaceleración del llenado precoz; PAS y PAD: presiones arteriales sistólica y diastólica; INDM: índice de masa; *p < 0,01; **p < 0,01.

y MAB sólo estaba el 29,5%, diferencias no significativas (tabla 3).

Comparación de los índices Doppler con las variables clínicas y ecocardiográficas

Los índices Doppler de llenado tuvieron un coeficiente de correlación lineal significativo sólo con la edad y la presión arterial diastólica y no se correlacionaron con el índice de masa (tabla 4). No hubo diferencias significativas respecto al sexo en cuanto al E/A (varón 1,09 ± 0,3 frente a mujer 1,03 ± 0,3; p = 0,20) ni TD (varón 161,6 ± 6 frente a mujer 174,3 ± 5; p = 0,20).

Correlación del E/A con las variables con significación o tendencia a ella en el análisis univariado

Se introdujo en análisis de regresión múltiple con E/A como variable dependiente y como independientes las variables que tuvieron una p < 0,1 para MAB y E/A, ya que TD no se asociaba a MAB (tabla 5). La

TABLA 5
Análisis de regresión múltiple de E/A
con las variables seleccionadas

	Coefficiente estimado	EE	IC del 95%	T	p
Constante	2,912	0,536	1,844 a 3,980	6,62	0,0000
Edad	-0,018	0,002	-0,023 a -0,013	-8,25	0,0000
PAD	-0,011	0,005	-0,021 a -0,000	-2,89	0,004
MAB					
(excluido)	0,01	-	-	0,17	0,86

E/A: relación de velocidad pico de llenado precoz y tardío; PAD: presión diastólica; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; MAB: microalbuminuria.

variable MAB quedó excluida en el análisis multivariado, manteniendo la significación estadística la edad y la presión arterial diastólica. El coeficiente de determinación R^2 fue de 0,47 con una alta significación estadística (fig. 1).

DISCUSIÓN

Función diastólica e hipertrofia ventricular izquierda

La presencia de alteraciones en los índices de llenado Doppler en pacientes hipertensos se ha publicado ampliamente^{17,18}. Encontramos, al igual que otros autores, DD en el 48,8% de los hipertensos¹⁹. También se han comunicado prevalencias más elevadas, del 68 al 84%^{17,20}, en sujetos con hipertensión más severa o en sujetos más ancianos, respectivamente. Como ya se había demostrado, encontramos que puede tenerse DD sin aumento de la masa ventricular^{5,21,22}, aunque ambas se asocian cuando se trata de hipertensos de larga evolución^{4,23,24}. Las alteraciones de la relajación ventricular, aunque dependientes del grado de la HVI, no dependen exclusivamente de ella; así, en nuestra ca-

suística, el E/A dependía de la presión arterial diastólica y de la edad. En los estadios iniciales de la hipertensión, no hay HVI y la alteración de la relajación ventricular debe depender de factores funcionales tales como la poscarga, las alteraciones de la cinética del calcio en el retículo sarcoplásmico o de un incremento del colágeno asociado a la edad o a la propia hipertensión^{6,25-27}.

Microalbuminuria en la muestra estudiada

Encontramos que había MAB en el 23,7% de los hipertensos. En varios estudios se ha identificado la MAB como un factor de riesgo de enfermedades aterotrombóticas³ y es que la MAB podría reflejar la disfunción sistémica del endotelio vascular, una estructura íntimamente implicada en la permeabilidad, hemostasia, fibrinólisis y control de la presión arterial, pudiendo exponer a estos pacientes a un mayor riesgo cardiovascular¹⁰. En nuestra casuística encontramos correlación entre MAB y la presión arterial diastólica, pues la prevalencia de MAB en los hipertensos depende de la severidad de ésta: en sujetos con hipertensión ligera-moderada se encuentra una prevalencia de un 5-25%²⁸ y un 50% en sujetos con hipertensión moderada²⁹, cifras algo superiores a las nuestras. Se ha observado mejor correlación entre MAB y los niveles de presión en registros Holter de presión ambulatoria³⁰.

Microalbuminuria y corazón

Aunque encontramos peores índices de llenado en los hipertensos con MAB, en el análisis multivariado perdió significación al incluirse la edad, de la que depende también la MAB. Por tanto, no encontramos correlación entre MAB, DD e HVI. Otros autores sí han observado correlación entre MAB e INDM^{7,8}. En un estudio reciente, la MAB se correlacionaba con la

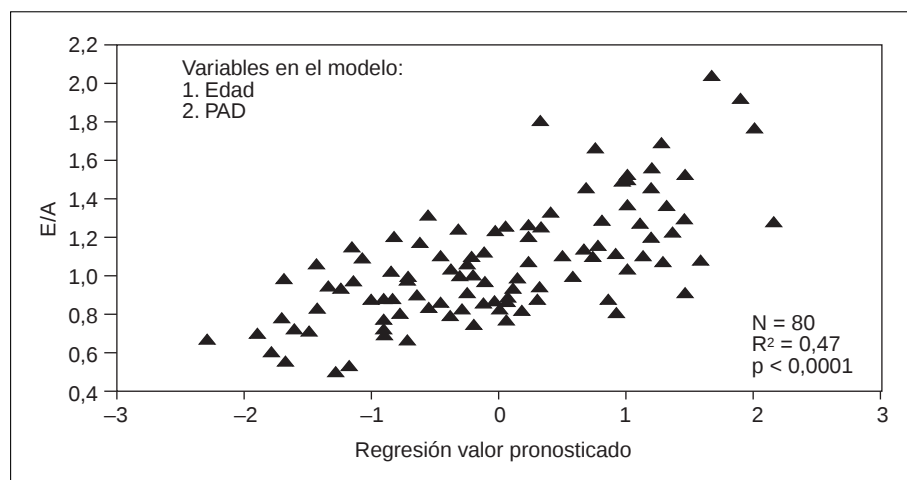


Fig. 1. Gráfico de dispersión de valores pronosticados y observados para la variable dependiente E/A; E/A: relación de velocidad pico de llenado precoz y tardío; PAD: presión arterial diastólica.

DD y con la HVI detectada por el electrocardiograma (índice de Sokolow), pero no con el INDM determinado por ecocardiografía⁹. Como éste tiene mayor sensibilidad para detectar la HVI que el electrocardiograma, se podría deducir que debe existir una débil asociación entre MAB e INDM que no se detecta cuando la HVI no es importante, pero que cuando ésta es severa y ya se aprecia en el electrocardiograma, la significación estadística se manifiesta. En nuestra casuística, la presencia de HVI es menor que en otras²⁰, por lo que los resultados obtenidos no necesariamente son contradictorios con los previos^{7,8}. Recientemente, se ha publicado que³¹ el riesgo de padecer MAB está independientemente relacionado con la presión diastólica y la hipertrigliceridemia, y no con el INDM. Otra hipótesis es que la MAB y la HVI son respuestas a mecanismos diferentes¹⁰: en la disfunción endotelial, y por tanto en la MAB, influirían los cambios de presión a corto plazo dado que la MAB depende de modificaciones agudas de la poscarga³², mientras que la masa ventricular izquierda y la reserva vasodilatadora antebrachial podrían considerarse sensores a largo plazo de la poscarga elevada³³. Por último, otros autores, por el contrario, encuentran una etiología común a la lesión visceral, la ausencia de un descenso de la presión arterial en menos del 10% por la noche (*non-dippers*)³⁴⁻³⁶.

Sean lesiones relacionadas o independientes, son frecuentes y si tenemos en cuenta que un hipertenso puede tener MAB, DD y/o HVI, en cualquiera de sus combinaciones, se puede observar que sólo el 29,5% de nuestros hipertensos no tienen afectación cardíaca o renal.

En conclusión, dada la alta prevalencia de afectación cardíaca y/o renal en pacientes hipertensos, éstos deben ser estudiados. Su detección nos obligaría a un tratamiento más activo, por lo que este subgrupo de pacientes podrían ser clasificados de acuerdo a dichos datos. No encontramos asociación entre dichas lesiones de órganos en este subgrupo de hipertensos ligeros-moderados. Quizá sería necesario plantear otros estudios con una muestra mayor para conocer de una forma definitiva si existe o no asociación entre dichas lesiones en los distintos grados de severidad de la hipertensión arterial.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Dr. Lorenzo Alonso Carrión, de la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario Carlos Haya, su colaboración en el tratamiento estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

- Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G. Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992; 61: 94-97.

- Parving HH, Gynzelberg F. Transcapillary escape rate of albumin and plasma volume in essential hypertension. *Circ Res* 1973; 33: 643-653.
- Ljungman S, Wikstrand J, Hartford M, Berglund G. Urinary albumin excretion as predictor of risk of cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 1996; 9: 770-778.
- Inouye I, Massie B, Loge D, Topic N, Silvertstein D, Simpson P et al. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 53: 120-126.
- Snider AR, Gidding SS, Rocchini AP, Rosenthal A, Macdonald D, Crowley DC et al. Doppler evaluation of left ventricular diastolic filling in children with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 56: 921-926.
- De Mora M, Bullones JA, Aranda P, Conejo L, Álvarez J, Barakat S et al. Prevalencia y factores determinantes de la disfunción diastólica en hipertensos ligeros. *Rev Lat Cardiol* 1995; 16: 12-19.
- Cerasola G, Cottone S, D Ignato G. Microalbuminuria as a predictor of cardiovascular damage in essential hypertension. *J Hypertens* 1989; 7 (Supl 6): 332-333.
- Redón J, Gómez-Sánchez MA, Baldo E, Casal MC, Fernández ML, Miralles A et al. Microalbuminuria correlates with left ventricular hypertrophy in male hypertensive patients. *J Hypertens* 1991; 9 (Supl 6): 148-149.
- Ferrari E, Jung M, Jambou D, Leonetti JA, Morand Ph. Is microalbuminuria in hypertensive patients correlated with unadapted left ventricular hypertrophy? [resumen]. *Eur Heart J* 1994; 15 (Supl): 596.
- Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo G, Dell'Omo G, Catapano G et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344: 14-18.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990; 322:1.561-1.566.
- The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-183.
- De Mora Martín M. Valoración de la función diastólica ventricular izquierda mediante ecocardiografía Doppler [tesis doctoral]. Universidad de Málaga, 1993.
- Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Hammond IW et al. Standardization M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1.222-1.230.
- San Román D, García-Fernández MA, Torrecilla EG, Moreno M, Delcán JL. Evaluación de la función diastólica: ¿isótopos o ultrasonidos? Perspectiva ecocardiográfica. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 91-101.
- Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-11.
- Inouye IK, Massie BM, Loge D. Failure of antihypertensive therapy with diuretic, beta-blocking and calcium channel-blocking drugs to consistently reverse left ventricular diastolic filling abnormalities. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1.583-1.587.
- Fouad FM, Slominski M, Tarazi RC. Left ventricular diastolic function in hypertension: relation to left ventricular mass and systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1.500-1.506.
- Shahi M, Thom S, Poulter N, Sever PS, Foale RA. Determinants of left ventricular filling in hypertension. *J Human Hypertension* 1991; 5: 27-34.
- Sáenz de la Calzada C, Gómez-Pajuelo C, González-Cocina E, Delgado Jiménez JF, Tello Meneses R, Gómez Sánchez MA. Cardiopatía hipertensiva. Estudio anatomofuncional mediante ecocardiografía bidimensional y Doppler. En: Delcán JL, editor. Actualizaciones en Cardiología. Barcelona: Editorial MCR, 1993; 63-71.
- Hartford M, Wikstrand J, Wallentin I, Ljungman S, Wilhelmsen L,

- Berglund G. Diastolic function of the heart in untreated primary hypertension. *Hypertension* 1984; 6: 329-338.
22. Dreslinski GR, Froslich ED, Dunn FG, Messerli FH, Suarez DH, Reisin E. Echocardiographic diastolic ventricular abnormality in hypertensive heart disease: atrial emptying index. *Am J Cardiol* 1981; 47: 1.087-1.090.
23. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M. Prevalence and determinants of left ventricular diastolic filling abnormalities in an unselected hypertensive population. *Eur Heart J* 1990; 11: 679-691.
24. Smith VE, Schulman P, Karimeddini MK, White WB, Meeran MK, Katz AM. Rapid filling in left ventricular hypertrophy. II. Pathological hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 869-873.
25. Lorrel BH, Apstein CS, Weinberg EO, Cunningham MJ. Diastolic function in left ventricular hypertrophy: clinical and experimental relationships. *Eur Heart J* 1990; 11 (Supl G): 54-64.
26. Fouad-Tarazi FM. Ventricular diastolic function of the heart in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: 85G-88G.
27. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1.849-1.865.
28. Ljungman S. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 956-960.
29. Redón J, Pascual JM, Miralles A, Sanz C, Gutiérrez M, Ros MJ et al. Microalbuminuria en la hipertension arterial esencial. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 525-529.
30. Gilbert RE, Philips P, Jerums G. Relationship between ambulatory blood pressure and albuminuria in normal subjects. *Am J Hypertens* 1991; 4: 959-962.
31. Redón J, Liao Y, Lozano V, Miralles A, Cooper RS. Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 801-807.
32. Christensen CK. Rapidly reversible albumin and β_2 -microglobulin hyperexcretion in recent severe essential hypertension. *J Hypertens* 1983; 1: 45-51.
33. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
34. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Porcellati C. Sex, cardiac hypertrophy and diurnal blood pressure variations in essential hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 683-692.
35. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variation of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 23-29.
36. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; 27: 130-135.