

Relación entre frecuencia cardíaca y excreción urinaria de albúmina en sujetos normotensos y en hipertensos grados 1-2 nunca tratados

P. Armario^a, R. Hernández del Rey^a, M. Martín-Baranera^b, N. Andreu Valls^b,
M. C. Almendros^a y J. Ruigómez^c

^a Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Consorci Sanitari Integral. Hospital de L'Hospitalet. Barcelona. España.

^b Unidad de Epidemiología Clínica. Consorci Sanitari Integral. Hospital de L'Hospitalet. Barcelona. España.

^c Servicio de Bioquímica. Consorci Sanitari Integral. Hospital de L'Hospitalet. Barcelona. España

Fundamento. Algunos estudios previos han observado que tanto el incremento de la frecuencia cardíaca como la microalbuminuria se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular. El objetivo de este estudio fue valorar la relación entre elevación de la frecuencia cardíaca y presencia de microalbuminuria en sujetos normotensos y en hipertensos ligeros o moderados nunca tratados.

Pacientes y métodos. Se incluyeron 70 sujetos con hipertensión arterial (HTA) grados 1-2 (presión arterial sistólica [PAS] 140-180 mmHg y/o presión arterial diastólica [PAD] 90-109 mmHg) nunca tratados y 57 normotensos (presión arterial [PA] < 130/85 mmHg). Se consideró como PA y frecuencia cardíaca (FC) clínica la media de 3 determinaciones en dos días diferentes, separados por al menos 4 semanas. Se llevó a cabo un registro ambulatorio de la PA durante 24 horas en todos los sujetos hipertensos y en los sujetos controles mediante un monitor Spacelabs 90202 ó 90207. Se determinó mediante nefelometría la excreción urinaria de albúmina en todos los sujetos en orina de 24 horas. Los sujetos hipertensos se clasificaron como microalbuminúricos cuando la excreción urinaria de albúmina (EUA) fue superior o igual a 30 mg/24 h.

Resultados. Se observó microalbuminuria en 15 hipertensos (22,1 %) y tan sólo en un sujeto normotenso (2 %); $p = 0,0021$. La frecuencia cardíaca clínica fue significativamente más elevada en los hipertensos respecto a los normotensos (74 ± 9 frente a 69 ± 11 ; $p = 0,0023$). Al analizar la FC medida durante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) se observó que los hipertensos microalbuminúricos presentaban una FC significativamente mayor que los hipertensos normoalbuminúricos y que los normotensos controles, tanto para la FC-24 h (85 ± 11 , 76 ± 11 y 75 ± 8 latidos por minuto [lpm], respectivamente; $p = 0,0037$) como para la FC diurna (91 ± 13 , 80 ± 11 y 79 ± 9 ; $p = 0,0011$).

Conclusiones. Los sujetos hipertensos con microalbuminuria presentaron una frecuencia cardíaca medida mediante la MAPA significativamente más elevada que los hipertensos normoalbuminúricos y que los normotensos.

Palabras clave: hipertensión arterial, microalbuminuria, frecuencia cardíaca.

Relationship between heart rate and urinary albumin excretion in normotensives and never treated hypertensive grades 1-2

Background. Some previous studies have shown that both an increased heart rate and microalbuminuria are associated with increased cardiovascular risk. The aim of this study was to assess the relationship between an increased heart rate and the presence of microalbuminuria in normotensive subjects and never treated mild to moderate hypertensive ones.

Patients and methods. Seventy hypertensive patients with never treated hypertension grades 1-2 (systolic BP 140-180 mmHg or diastolic BP 90-109 mmHg) and fifty-seven normotensive subjects (BP < 130/85 mmHg) were included. Clinical heart rate and blood pressure was determined as the average of 3 measurements in two different days, separated by at least four weeks. A 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) of good quality was obtained in all hypertensive and normotensive subjects with a SpaceLabs 90202 or 90207. The urinary albumin excretion (UAE) was determined by nephelometry. Microalbuminuria was defined as a level UAE between 30-300 mg/24 hours.

Results. Microalbuminuria was found in 15 hypertensive (22.1 %) and only in one normotensive subject (2 %) $p = 0,0021$. The clinical heart rate was significantly higher in hypertensives than in normotensives (74 ± 9 vs 69 ± 11 ; $p = 0,0023$). When the heart rate measured during ABPM was considered, the hypertensives with microalbuminuria presented a significantly higher heart rate in comparison with hypertensives without microalbuminuria or normotensive control group, during 24 hour (85 ± 11 , 76 ± 11 and 75 ± 8 bpm, respectively; $p = 0,0037$) as well as during the daytime (91 ± 13 , 80 ± 11 and 79 ± 9 ; $p = 0,0011$).

Conclusions. The hypertensives with microalbuminuria had a heart rate measured by a 24 h-ABPM, significantly higher than hypertensives without microalbuminuria or normotensive control group.

Key words: hypertension, microalbuminuria, heart rate.

Correspondencia:

P. Armario.

Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular.

Servicio de Medicina Interna.

Consorci Sanitari Integral. Hospital de L'Hospitalet.

Avda. Josep Molins, 29-41.

08906 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Correo electrónico: Pedro.Armario@sanitatintegral.org

Recibido: 22 de enero de 2003.

Aceptado: 17 de julio de 2003.

Introducción

Algunos estudios han observado que el incremento de la frecuencia cardíaca (FC) en reposo es un predictor independiente de riesgo y mortalidad cardiovascular en sujetos hipertensos¹⁻⁴. Una activación del sistema nervioso simpático podría inducir alteraciones cardíacas y vascular

res que condujesen al incremento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en sujetos hipertensos, de forma independiente a la propia elevación de la presión arterial (PA)⁵. Este aumento de la actividad simpática podría ser el responsable tanto del incremento de la FC como de la elevación de la PA en un subgrupo de sujetos hipertensos con agregación de otros factores de riesgo^{6,7}. La elevación de la FC puede ser un marcador indirecto del incremento del tono simpático⁸, pero su medida en la clínica no se suele hacer de forma estandarizada^{6,9}, y la variabilidad día a día es importante. Se ha observado una notable mejora de la reproducibilidad de la medida de la FC cuando se registra mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) durante 24 horas¹⁰.

También ha sido observada una asociación entre microalbuminuria y aumento del riesgo cardiovascular de forma independiente a su asociación a otros factores de riesgo^{11,12}. Diversos factores pueden contribuir al desarrollo de microalbuminuria, aunque su patogénesis exacta aún no se conoce completamente¹³. Algunos estudios han observado que los sujetos hipertensos con microalbuminuria presentan signos de afectación de órganos diana con relación a hipertensos normoalbuminúricos y respecto a sujetos normotensos^{14,15}.

Esta asociación ha sido observada incluso en aquellos sujetos con niveles normales altos de microalbuminuria¹⁶. Sin embargo, no todos los autores han observado dicha asociación; en el estudio Harvest no se observó relación entre microalbuminuria y afectación cardíaca¹⁷. Esta asociación sugiere que tales alteraciones resultarían, al menos en parte, de los mismos mecanismos patogénéticos y podrían ser el signo de cambios vasculares ateroscleróticos difusos o bien podrían reflejar disfunción sistémica del endotelio vascular¹⁸⁻²⁰.

El objetivo de este estudio era estudiar si existía una relación entre elevación de la frecuencia cardíaca, medida mediante MAPA, y la presencia de microalbuminuria, en sujetos normotensos y en hipertensos ligeros moderados nunca tratados farmacológicamente.

Métodos

Pacientes

Se incluyeron en el estudio 70 sujetos con hipertensión arterial (HTA) grados 1-2, de 18-65 años de edad, de ambos sexos, nunca tratados y 57 controles normotensos del mismo rango de edad. Fueron criterios de exclusión la presencia de un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m², la diabetes mellitus, la insuficiencia renal definida como una creatinemia

superior o igual a 140 micromol/l, la existencia de enfermedad valvular u otras enfermedades cardíacas previas, el antecedente de complicaciones clínicas derivadas de la HTA o la presencia de enfermedades crónicas o graves que impidieran el seguimiento. La frecuencia cardíaca clínica y la PA clínica se definieron como la media de 3 determinaciones en dos días diferentes separados por un intervalo de al menos 4 semanas. La medida de la FC se llevó a cabo durante un minuto. Las determinaciones de la PA en la consulta de la unidad de HTA se realizaron mediante un esfigmomanómetro de mercurio por una enfermera entrenada. La definición de HTA grados 1-2 se hizo de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Sociedad Internacional de Hipertensión²¹. Se consideró como normotensión el presentar una PA clínica inferior a 130/85 mmHg.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas

Se obtuvo una MAPA durante 24 horas de buena calidad en todos los sujetos hipertensos y en 49 controles normotensos. La metodología de la MAPA ha sido previamente publicada por nuestro grupo²². Se realizó un registro de la PA durante 24 horas mediante un monitor Space-Labs 90202 ó 90207 durante un día de actividad normal. Las lecturas de PA sistólica superiores a 250 o inferiores a 70 mmHg, las de PA diastólica superiores a 150 o inferiores a 40 mmHg y las de FC superiores a 200 o inferiores a 20 latidos por minuto (lpm) se rechazaron automáticamente. El período diurno se definió como el comprendido entre las 7 y las 23 horas. Los registros de la MAPA se excluyeron y repitieron cuando se produjo una importante alteración en el ritmo del sueño o cuando las lecturas erróneas fueron igual o superiores al 20 % y cuando hubo un período superior a una hora sin lecturas válidas.

Excreción urinaria de albúmina

La determinación de la excreción urinaria de albúmina (EJA) se llevó a cabo en orina de 24 horas, mediante nefelometría, en todos los sujetos hipertensos y en los controles normotensos. Se consideró como microalbuminuria la presencia de una EJA superior o igual a 30 mg/24 horas y normoalbuminúricos cuando al EJA fue inferior a 30 mg/24 horas. La recogida de orina de 24 horas se realizó en un día sin actividad física intensa y se solicitó estudio del sedimento de orina, rechazándose las muestras si existía infección urinaria o bacteriuria asintomática.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS. Los distintos factores demográficos, clínicos y de laboratorio se compararon tanto entre hipertensos y normotensos como entre hipertensos normo y microalbuminúricos. Para ello se aplicó la prueba de Chi cuadrado al análisis de variables cualitativas y la «t» de Student para datos independientes o la U de Mann-Whitney en el caso de variables cuantitativas. Las diferencias en la FC entre los tres grupos (normotensos, hipertensos sin microalbuminuria, hipertensos con microalbuminuria) se evaluaron mediante un análisis de la varianza de un factor y los correspondientes contrastes post hoc utilizando la prueba de Bonferroni.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 70 sujetos con HTA grados 1-2 y 57 controles normotensos del mismo rango de edad. No existían diferencias significativas en la edad media de los casos y controles ni en la frecuencia de hábito tabáquico, pero sí en el sexo, la hipercolesterolemia y en la glucemia (tabla 1). Para el análisis se excluyeron dos sujetos hipertensos con macroalbuminuria y un sujeto normotenso con microalbuminuria.

Se observó microalbuminuria en 15 hipertensos (22,1 %) y tan sólo en un sujeto normotenso (2%); $p = 0,002$. No hubo diferencias entre los hipertensos normoalbuminúricos y microalbuminúricos en cuanto a la edad, sexo, peso, perfil lipídico u otras variables clínicas (tabla 2).

La FC clínica fue significativamente más elevada en los hipertensos respecto a los normotensos (75 ± 9 y 68 ± 11 , respectivamente; $p = 0,002$). Al

TABLA 1
Diferencias en la edad, sexo y otros factores clínicos entre casos y controles

	CASOS (n = 70)	CONTROLES (n = 57)	p
Edad	39 ± 13	37 ± 11	NS
Sexo (% varones)	48 (68,6%)	26 (45,6%)	0,0091
PAS (mmHg)	151 ± 10	114 ± 9	< 0,0001
PAD (mmHg)	95 ± 6	74 ± 7	< 0,0001
FC (lpm)	74 ± 9	68 ± 11	0,002
Peso (kg)	75,9 ± 15,4	69 ± 13	0,005
Glucemia (mmol/l)	5,7 ± 0,7	4,9 ± 0,6	< 0,0005
Hipercolesterolemia (≥ 6,5 mmol/l)	18 (25,7%)	2 (3,8%)	0,0011
Porcentaje fumadores	19 (27,9%)	20 (37,7%)	NS

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca; NS: no significativo.

TABLA 2
Diferencias entre los hipertensos con o sin microalbuminuria

	EUA < 30 mg/ 24 h (n = 53)	EUA ≥ 30 mg/ 24 h (n = 15)	p
Edad (años)	39,8 ± 13	34,4 ± 12	NS
Sexo (% varones)	36 (67,9%)	11 (73,3%)	NS
IMC (kg/m ²)	27,2 ± 3,9	26,6 ± 4,7	NS
PAS consulta	152 ± 10	149 ± 9	NS
PAD consulta	95 ± 6	94 ± 7	NS
FC consulta	73 ± 8	77 ± 11	NS
Porcentaje fumadores	13 (24,5%)	6 (40%)	NS
Colesterol total ≥ 6,5	14 (26,4%)	3 (20%)	NS
HDL colesterol (mmol/l)	1,28 ± 0,40	1,20 ± 0,35	NS
LDL colesterol (mmol/l)	4,10 ± 0,96	3,78 ± 0,92	NS
Glucemia (mmol/l)	5,70 ± 0,68	5,59 ± 0,71	NS

IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca; HDL colesterol: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; LDL colesterol: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; NS: no significativo.

analizar la FC medida durante la MAPA se observó que los hipertensos microalbuminúricos presentaban una FC significativamente mayor que los hipertensos normoalbuminúricos y que los normotensos controles, tanto para la FC-24 h como la FC diurna (tabla 3).

No se observaron diferencias significativas en los niveles de PA durante la MAPA entre los hipertensos con o sin microalbuminuria (tabla 4).

Discusión

La prevalencia de microalbuminuria observada en este estudio fue del 22,1 % en los sujetos con HTA grados 1-2 no tratados farmacológicamente. Esta frecuencia es inferior a la reportada por otros autores en sujetos con HTA ligera o moderada del 25 %-40 %^{23, 24} y superior a la observada en otras series de HTA grado 1, como el estudio Harvest, que fue del 6,1 %²⁵, frecuencia similar a la observada en algunos estudios de población general²⁶. Estas diferencias se deben a las características de los hipertensos incluidos. Diversos factores pueden influir sobre la prevalencia de microalbuminuria, incluyendo la severidad de la HTA, la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, el grado de obesidad y la edad y distribución por sexo²⁷. Redón et al ya observaron hace unos años que la frecuencia de microalbuminuria estaba en relación con la intensidad de la HTA, siendo significativamente mayor en la HTA moderada con

TABLA 3
Diferencias en la frecuencia cardíaca de la consulta entre hipertensos y normotensos

	HIPERTENSOS CON MICROALBUMINURIA	HIPERTENSOS SIN MICROALBUMINURIA	NORMOTENSOS	p
FC consulta	77 ± 11	73 ± 8	69 ± 11	0,0058*
FC durante la MAPA				
FC 24 h	85 ± 11	76 ± 11	75 ± 8	0,0037**
FC diurna	91 ± 13	80 ± 11	79 ± 9	0,0011**
FC nocturna	72 ± 8	66 ± 10	67 ± 9	NS

* Diferencias estadísticamente significativas entre normotensos e hipertensos con microalbuminuria. ** Diferencias estadísticamente significativas entre normotensos con microalbuminuria y entre hipertensos con microalbuminuria e hipertensos sin microalbuminuria. FC: frecuencia cardíaca; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

respecto a la HTA límite o ligera^{28, 29}. En este sentido la microalbuminuria podría ser un marcador de lesión de órganos diana y algunos autores han observado una asociación con afectación cardíaca subclínica^{30, 31}, con un mayor grosor de las paredes carótidas³², así como con algunos marcadores del proceso arteriosclerótico³³ y con otras complicaciones como la arteriopatía periférica³⁴.

El hallazgo más importante de este estudio fue que la FC estaba significativamente más elevada en los hipertensos microalbuminúricos respecto a los hipertensos normoalbuminúricos y a los sujetos normotensos.

Esta mayor FC fue observada para los valores de FC registrada durante la MAPA de 24 horas, siendo la diferencia significativa tanto para la FC de 24 horas como para la diurna. Palatini et al han observado que la medida de la FC mediante la MAPA es más reproducible que la medida clínica, por lo que sería un mejor indicador pronóstico³⁵.

TABLA 4
Diferencias en los niveles de presión arterial durante la monitorización ambulatoria de la presión arterial entre los hipertensos con o sin microalbuminuria

	HIPERTENSOS CON MICROALBU-MINURIA	HIPERTENSOS SIN MICROALBU-MINURIA	p
PA sistólica (mmHg)			
24 h	134 ± 8	130 ± 13	0,285
Diurna	139 ± 9	134 ± 13	0,253
Nocturna	121 ± 10	119 ± 14	0,622
PA diastólica (mmHg)			
FC 24 h	83 ± 9	82 ± 10	0,671
Diurna	88 ± 9	86 ± 10	0,551
Nocturna	71 ± 10	71 ± 10	0,941

PA: presión arterial.

Un mecanismo que hipotéticamente podría explicar dicha asociación es que los hipertensos microalbuminúricos tuviesen un incremento del tono simpático respecto a los normoalbuminúricos. La activación del sistema nervioso simpático puede ejercer diversos efectos deletéreos cardiovasculares en los hipertensos³⁶, pero su efecto sobre la microalbuminuria aún no se conoce bien. En pacientes diabéticos insulino-dependientes con microalbuminuria se ha observado un aumento selectivo de la vasoconstricción mediada por los receptores adrenérgicos alfa-2³⁷. No existen estudios al respecto en sujetos con HTA esencial.

Diversos mecanismos podrían explicar esta asociación. Por un lado, una producción insuficiente de óxido nítrico podría conducir a un incremento del tono simpático y una potencial forma de hipertensión neurogénica. Por otra parte, la microalbuminuria podría ser la expresión de una disfunción endotelial en la HTA y, como ya se sabe, ambos procesos pueden coexistir³⁸⁻⁴¹.

En conclusión, la presencia de microalbuminuria refleja no sólo la existencia de unos niveles de PA más elevados y la consiguiente sobrecarga hemodinámica, sino que también se asocia a la presencia de otros factores de riesgo, siendo un claro predictor de mortalidad cardiovascular y total en la población general^{12, 42-43}. La asociación entre microalbuminuria y una mayor frecuencia cardíaca observada en hipertensos de grados 1-2 en el presente estudio, no explicadas por unos mayores niveles de PA, podrían indicar que una elevación del tono simpático pudiera ser uno de los mecanismos que contribuyesen a la mayor morbilidad y mortalidad observada.

Bibliografía

- Gillman MW, Kannel WB, Belange A, D'Agostini RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. Am Heart J 1993;125:1148-54.
- Guillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease and death; the NHANES I epidemiologic follow-up study. Am Heart J 1991;121:172-7.

3. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate. A risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999;159:585-92.
4. Palatini P. Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality. The effects of antihypertensive drugs. *Drugs* 1999;57:713-24.
5. Mancia G. The sympathetic nervous system in hypertension. Björn Folkow Award Lecture. *J Hypertens* 1997;15:1553-65.
6. Palatini P, Julius S. The physiological determinants and risk correlations of elevated heart rate. *Am J Hypertens* 1999;12:3S-8S.
7. Armario P, Hernández del Rey R, Almendros Ribas MC. Papel del sistema nervioso simpático en la etiopatogenia de la hipertensión arterial. *Hipertensión* 2001;18:327-35.
8. Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, Seravalle G, Stella ML, Dell'Oro, et al. Heart rate as a marker of sympathetic activity. *J Hypertens* 1998;16:1634-9.
9. Armario García P. Ritmo cardíaco y riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 1998;15:37-40.
10. Palatini P. Office versus ambulatory heart rate in the prediction of the cardiovascular risk. *Blood Press Monit* 1998;3:153-6.
11. Pedrinelli R, Dell'Olmo G, Di Bello V, Pontermoli R, Mariani M. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:79-89.
12. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
13. Armario García P, Hernández del Rey R, Pardell Alenta H. Microalbuminuria. Prevalencia y su significado en la HTA. *Hipertensión* 1999;16:215-4.
14. Redón J, Liao Y, Lozano JM, Miralles A, Baldo E, Cooper RS. Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:801-7.
15. Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, Viazzi F, Ratto E, Vettoretti S, et al. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:399-404.
16. Dell'Olmo G, Penno G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1-8.
17. Palatini P, Graniero GR, Canali C, Santonastaso M, Mos L, Piccolo D, et al on behalf of the Harvest Study Group. Relationship between albumin excretion rate, ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in mild hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1796-800.
18. Pedrinelli R, Giampetro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'Olmo G, Catapano G, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;344:14-8.
19. Cottone S, Vadalà A, Mangano MT, Ficcobene R, Vella MC, Neri AL, et al. Endothelium-derived factors in microalbuminuric and nonmicroalbuminuric essential hypertensives. *Am J Hypertens* 2000;13:172-6.
20. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001;103:1869-74.
21. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
22. Hernández del Rey R, Armario P, Sánchez P, Castellsague J, Pont F, Cárdenas G, et al. The frequency of white coat hypertension in mild hypertension. The profile of cardiovascular risk and early organic involvement. *Med Clin (Barc)* 1996;106:690-4.
23. Parving HH. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *J Hypertens* 1996;14(Suppl 2):S89-94.
24. Bigazzi R, Bianchi S, Campese WM, Baldaru G. Prevalence of microalbuminuria in a large population on patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992;61:94-7.
25. Palatini P, Graniero GR, Mormino P, Mattarei M, Sanzuol F, Gignacco GB, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension. Results from the Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST Study). *J Hypertens* 1996;9:334-41.
26. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Engelgau M, et al. Microalbuminuria in the US population: third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 2002;39:445-59.
27. Torres Rosa T, Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 2000;18:645-54.
28. Redón J, Pascual JM, Miralles A, Sanz C, Gutiérrez M, Ros MJ, et al. Microalbuminuria en la hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc)* 1991;96:525-9.
29. Redón J, Liao Y, Lozano JM, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS. Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens* 1994;12:947-53.
30. Mettimano M, Specchia ML, Migneco A, Savi L. Microalbuminuria as a marker of cardiac damage in essential hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2001;5:31-6.
31. Watchell K, Olsen MH, Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *J Hypertens* 2002;20:405-12.
32. Pontermoli R, Nicoletta C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Bertruti V, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:430-8.
33. Mennen LJ, Balkau B, Royer B, Caradec A, Marre M, Balkau B, et al. Microalbuminuria and markers atherosclerotic process: the DESIR study. *Atherosclerosis* 2001;154:163-9.
34. De la Fuente N, Clará A, Planas A, Armario P, Hernández R, Ysa A, et al. Microalbuminuria y arteriopatía periférica. *Angiología* 2002;54:185.
35. Palatini P, Winnicki M, Santonastaso M, De Venutto G, Zanata G, Bertolo O, et al. Reproducibility of heart rate measured in the clinic and with 24-hour intermittent recorders. *Am J Hypertens* 2000;13:92-8.
36. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1979-87.
37. Bodmer CW, Schaper NC, Janssen M, De Leeuw PW. Selective enhancement of α_2 -adrenoreceptor-mediated vasoconstriction in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Clin Sci* 1995;88:421-6.
38. Panza JA, Cardillo C. Potential mechanisms of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16(Suppl 8):S43-8.
39. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, Den Ottolander GJ. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992;340:319-23.
40. Pedrinelli R, Dell'Olmo G, Penno G, Mariani M. Non-diabetic microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Vasc Med* 2001;6:257-64.
41. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002;7:35-43.
42. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
43. Palatini P, Thijs L, Saessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:2313-21.