

Cinc E hipertensión

MT. León Espinosa de los Monteros, MA. Rubio Luengo, B. Gil Extremera, A. Maldonado Martín, R. Ceballos Atienza, MF. Huertas Hernández.

En los últimos años, han aumentado los estudios sobre el cinc (Zn): sin embargo, la información disponible sobre este oligoelemento y en general sobre los requerimientos de los micronutrientes es todavía insuficiente: esto es debido a las dificultades que plantea el estudio de su cinética corporal, tanto en situaciones de normalidad como patológicas. El 4% del organismo humano está formado por unos 60 minerales: siete de ellos son macrominerales (calcio, cloro, magnesio, fósforo, potasio, sodio y azufre), el resto están en concentraciones menores de 100 mg, o incluso traza, de ahí su nombre. La OMS ha fijado en 14 el número de oligoelementos, aunque algunos expertos lo cifran en 16. Sin embargo, sólo nueve de ellos han demostrado su importancia en la salud humana (1); entre ellos se encuentra el cinc, cuya principal función biológica radica en la actividad enzimática. Desde que Keilin y Mann en 1940, citado por Del Rfo Vázquez (2), demostraron la esencialidad biológica del metal en la anhidrasa carbónica del eritrocito hasta nuestros días se han identificado más de 200 metaloenzimas que contienen cinc. En unas, el Zn está fuertemente ligado al enzima y es componente estructural de la misma, como la carboxipeptidasa, alcohol deshidrogenasa, anhidrasa carbónica, amilasa, fosfatasa alcalina, superóxido dismutasa entre otras; y por otro lado, los complejos cinc-enzima, en los que el Zn actúa como cofactor aumentando la actividad enzimática específica y es fácilmente deslizable (glicil-glicina peptidasa, arginasa, ALA-deshidratasa etc.). La actividad de estas enzimas se reduce ostensiblemente en situaciones de deficiencia de cinc. Este es esencial para numerosas funciones fisiológicas como la síntesis y degradación de principios inmediatos, la regulación de la síntesis y excreción de diversas hormonas, la participación en el proceso de replicación celular o su decisiva intervención en las actividades inmunitarias (3).

Metabolismo

La dieta es la vía normal de aporte de cinc al organismo. El 20-30% del Zn ingerido se absorbe en el intestino delgado principalmente en duodeno y yeyuno proximal (4). Un exceso de Zn en la dieta promueve que el cinc del enterocito forme uniones con las proteínas de las células (metalotioneína) quedando secuestrado e impidiendo su unión con la albumina plasmática, para ser eliminado con las heces por descamación de la célula intestinal (5-7). Existe una inhibición competitiva de la absorción entre el cinc y el cobre; entre el cinc y el cadmio, entre el cinc inorgánico y el hierro no hemo (8), con el alcohol (sobre todo el vino) y la glicil-leucina (7). Una vez absorbido, llega al hígado donde es retenido por la metalotioneína hepática; si el hígado no puede extraer el metal este pasa a la circulación sistémica. El Zn en el organismo está en constante movimiento distribuyéndose en órganos y tejidos, en el plasma y en los elementos formes, hígado, bazo (pulpa roja), pancreas, pulmón, prostata, tiroides, cerebro, piel, cabellos, riñón, uñas etc., (9) La vida media en el organismo es de aproximadamente 245 días. En el plasma se encuentra del 12 al 22% del Zn sanguíneo, la mayor parte unida a las proteínas, principalmente a la albumina (50%) y también a la alfa 2 macroglobulina, transferrina y ceruloplasmina. Una pequeña proporción se une a los aminoácidos y una fracción menor está en forma iónica (10). La fracción unida a los aminoácidos determina la cantidad filtrada por el riñón (8). Dado que la totalidad presente en los tejidos es mucho mayor que la del plasma, pequeñas variaciones del cinc tisular puede causar un importante efecto en el plasmático. Se consideran valores normales de Zn plasmático de 65 a 120 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Existen variaciones diurnas del cinc sérico con una elevación máxima a las siete de la mañana y otra mínima a las siete de la tarde, según un ritmo circadiano (4).

Se elimina principalmente por las heces, la mayor parte proviene del cinc ingerido y no absorbido; el cinc urinario, se excreta principalmente unido a aminoácidos y porfirinas. La eliminación urinaria es de 0,5 mg al día o algo menor. En condiciones patológicas (nefrosis, cirrosis hepática, albumi-

nuria, inanición) aumenta la excreción urinaria de Zn. Otras vías de eliminación son el sudor (4% del contenido en la dieta), la saliva, leche y semen (8,10).

Nutrición y déficit de cinc

La ingesta recomendada es de 15 mg/día (11,12). Los alimentos con alto contenido proteico son ricos en cinc, la mayor fuente son los productos de origen animal (carne, vísceras, sobre todo el hígado, la yema del huevo, pescado y especialmente las ostras). También destacan las legumbres, los cereales y los frutos secos, siendo escaso en las frutas y en las verduras (13,14). Diversos factores alteran el aporte dietético, como son (8):

- Condiciones ambientales (geológicas, culturales, climatológicas)
- Biodisponibilidad del cinc en la ración alimentaria: hay sustancias que interfieren su absorción (fitatos, fosfatos inorgánicos, fibra, quelantes)
- Condiciones que modifican sus requerimientos:
 - Fisiológicas: edad, embarazo, lactancia.
 - Patológicas: diabetes, cirrosis hepática, grandes quemados..

En los países industrializados, no se detectan carencias graves de elementos traza aun con una baja ingesta de los mismos en individuos sanos. La absorción intestinal de Zn es mayor cuando las cantidades aportadas en la dieta son menores pero sobre todo cuando el estatus nutricional de cinc es deficiente, posiblemente el grado de repleción es el factor regulador más importante (15). La carencia de Zn cuando es importante produce un cuadro caracterizado por retraso del crecimiento y de la maduración ósea en niños, hipogonadismo masculino, ageusia, hiposmia, disfunción inmune, glomerulonefritis, alopecia y diarrea (16). La acrodermatitis enteropática es una rara enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, causada por defecto de la absorción intestinal de cinc, que posee las características mencionadas y lesiones dermatológicas (dermatitis pustular periorificial y en extremidades), alteraciones neuropsiquiátricas, que responden rápidamente tras la administración oral de 1-2 mg de cinc/Kg de peso y día (10). Más frecuente es la carencia marginal o discreta de cinc, que suele ser sintomática pero que en el niño podría producir crecimiento lento, anorexia, ageusia y retraso en la cicatrización de las heridas. Los valores plasmáticos no indican con precisión el estado nutricional del Zn pero se admite que cifras inferiores a 50 µg/dl se asocian a sintomatología clínica. Sin embargo, cifras más elevadas no excluyen deficiencias discretas. Por otro lado, la intoxicación aguda es muy rara, y la crónica se manifiesta por hipercinuria, microcitosis y neutropenia; por ello, no deben rebasarse como suplementos cifras superiores a los 10 mg/día. En la hipercinemia hereditaria (Zn > 250 µg/dl) no existe síndrome clínico (15).

En las situaciones de deficiencia, las anomalías biológicas preceden a la sintomatología clínica. Una tasa plasmática baja, o en cabellos menor de 70 µg/g, asociado a un síndrome

clínico típico y una respuesta al tratamiento son los criterios diagnósticos de la carencia de cinc. La tasa de cinc en orina de 24 horas puede ser útil en la confirmación de carencia moderada del metal, para la detección de una hipercinuria y en la vigilancia del tratamiento; también el descenso de la fosfatasa alcalina y su incremento después del tratamiento puede ser un método útil en la confirmación del diagnóstico (17). Pero valorar el estado nutricional del cinc plantea dificultades puesto que la determinación del cinc sérico por sí solo, no es un buen indicador del estado del metal porque una infección o la inflamación pueden disminuir el nivel plasmático y por el contrario el aumento del catabolismo celular, como en la malnutrición, provoca liberación hacia el plasma, enmascarando una deficiencia de cinc, la falta de índices adecuados dificulta la detección de deficiencias marginales (18), otros métodos para determinar el estado nutricional sería la determinación de cinc en cabellos (4,19), lugar de depósito del metal, la metalotioneína eritrocitaria, estudio de la cinética del metal y como método más fiable según algunos autores sería la respuesta positiva a suplementos orales (19).

Cinc e hipertensión arterial

El cinc participa en diversas funciones biológicas, entre otras la síntesis de DNA, relación con la insulina, hormona del crecimiento, respuesta inmunitaria y su relación con la tensión arterial.

El cinc forma parte de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina), está presente en el centro activo de la enzima y es necesario para su actividad catalítica. Reves y Odell (20), observaron que elevadas concentraciones del sustrato del enzima (angiotensina I) o de su cofactor (Zn), puede inhibir la acción catalítica propia de la ECA, así concentraciones progresivamente crecientes de Zn aumenta proporcionalmente la actividad de la ECA, cuando llega a un cierto nivel, la actividad de la enzima se hace constante e independiente de la concentración de Zn, e incluso concentraciones elevadas de sustrato y/o de cofactor pueden resultar inhibitorias de la actividad enzimática de Zn. Son numerosos los estudios que han tenido como finalidad el esclarecer la relación existente entre enfermedades cardiovasculares, más concretamente la hipertensión arterial (HTA), y elementos traza. Entre todos ellos, la atención se ha centrado preferentemente en el arsénico, cobalto, cobre, cromo, flúor, manganeso vanadio, cinc selenio, silicio, cadmio y plomo. Parecen contrarrestar el desarrollo de enfermedad cardiovascular el selenio, cobre, cinc, cromo y manganeso, mientras que el cadmio y plomo podrían favorecerlo. El efecto del arsénico, silicio y flúor aún no está claro (21).

En este sentido, en un estudio efectuado en adultos con hipertensión arterial en comparación con controles sanos, se halla lo siguiente: a) niveles mayores de cadmio en sangre total (CdT) e inferiores de cinc plasmático (ZnP), y un aumento de la relación CdT/ZnP; b) una correlación negativa entre CdT y ZnP, y entre los valores de presión arterial (sistólica y diastólica) y el ZnP; c) una correlación positiva entre

las cifras tensionales y el CdT, y, por consiguiente, con la relación CdT/ZnP (22).

Saltman (23), al estudiar el papel que el cinc puede tener en la fisiopatología de la hipertensión arterial, hace una relación de posibles mecanismos etiopatogénicos tales como que el descenso de cinc produce hipogeusia, lo que llevaría a una mayor ingesta de sal, conduciendo indirectamente a un estado de hipertensión arterial. También es posible que el cinc bloquee el efecto nocivo del cadmio por un mecanismo competitivo con él, protegiendo así frente a la HTA inducida por este último elemento, efecto que desaparecería al disminuir el cinc sérico. Un estudio caso-control (24) estudia la relación entre cinc y cobre e HTA en 60 sujetos con HTA moderada sin tratamiento farmacológico y 60 normotensos. Se evalúan diferentes marcadores del estado de cinc y cobre incluyendo niveles séricos, intraeritrocitarios y urinarios de los dos elementos y la actividad de enzimas cinc o cobre dependientes (fosfatasa alcalina láctica deshidrogenasa superóxido dismutasa y lisil oxidasa). No se observan diferencias significativas entre hipertensos y normotensos en los niveles medios de cinc y cobre, así como en las enzimas cinc o cobre dependientes, aunque niveles séricos más altos de cobre sérico se asociaron con un aumento del riesgo cardiovascular. Se observó una correlación inversa entre presión arterial y cinc sérico. Las cifras de presión arterial estuvieron inversamente relacionadas con la actividad lisil oxidasa.

No obstante, hay quien relaciona un aumento sérico del contenido de cinc con la HTA. En un estudio experimental en ratas hipertensas (25) se comprobó la existencia de un aumento del contenido de cinc en todos los tejidos respecto a ratas normotensas. Henrotte y cols. (26) encuentran mayores cifras de cinc intraeritrocitario en ratas espontáneamente hipertensas. En esta misma línea se han descrito unas tasas séricas elevadas de cinc en pacientes hipertensos frente a controles sanos normotensos (Calero y cols., 1987; citado por Sampalo Láinz A y Calero Fresneda M (27).

Otro aspecto a tener en cuenta, sería el efecto que ciertos fármacos antihipertensivos ejercen sobre los niveles séricos e intraeritrocitarios de cinc. No hay que olvidar que el cinc es el único metal presente en la estructura molecular de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la cual convierte la angiotensina I en angiotensina II (28). Los niveles séricos de cinc se han correlacionado directamente con la actividad plasmática de la ECA (28-30).

Los sujetos normotensos experimentan una elevación de los niveles de cinc plasmático, de aldosterona y de actividad de renina plasmática (ARP) tras la administración oral de sulfato de cinc, sin variaciones significativas en los valores de presión arterial (31). Paradójicamente, tras la administración a hipertensos (HTA normorreninémica) de cinc como sobreaporte, aunque provoque un aumento en la concentración de cinc sérico, la ARP y la aldosterona descienden significativamente, al igual que la presión arterial diastólica. La explicación a estos hechos se puede encontrar en la peculiar cinética de la enzima de conversión, ya que la ECA es activada por el cinc, su cofactor, pero ciertas enzimas homotró-

picas, en un modelo de cinética atípica, pueden ser inhibidas por un aumento de sustrato o de cofactor. En los hipertensos, por tanto, se ha observado un fenómeno de saturación de la enzima por el cofactor, provocando el exceso de concentración de cinc la inhibición de la ECA (32).

GoliK y cols. (33) comprobaron que tanto el captopril como el enalapril inducen pérdidas renales de cinc, siendo éstas mayores en pacientes que reciben captopril, y que la administración de este último fármaco durante tres meses o más genera una depleción de cinc intraeritrocitario. Estos autores, en otra investigación (34), estudiaron cuatro grupos de pacientes tratados con un inhibidor de la ECA (captopril), sólo o asociado a hidroclorotiazida o furosemida, y con hidroclorotiazida como monoterapia, y un quinto grupo de hipertensos sin medicación. Observaron que se producía un aumento de la relación cinc/creatinina en la orina de todos los grupos de tratamiento respecto a controles sanos e hipertensos no tratados, pero en los dos grupos con tratamiento combinado la cincuria era menor. Sugieren que ambos diuréticos inactivan el efecto cincúrico del captopril por unirse a sus grupos sulfhidrilo dentro de la luz tubular. En un reciente estudio (35) se han evaluado los valores de cinc sérico y urinario (orina de 24 horas) así como en monocitos de sangre periférica después de seis meses de tratamiento con captopril en 16 hipertensos esenciales y con enalapril en 18 pacientes afectos de la misma enfermedad. El grupo control estuvo constituido por 10 sanos. Hubo un aumento significativo en la excreción urinaria de cinc en 24 horas después de seis meses de tratamiento en el grupo tratado con captopril. Sin embargo, el cinc intramonocitario disminuyó significativamente en ambos grupos de tratamiento durante el mismo periodo de tiempo.

En otro estudio (36) se determinaron las concentraciones séricas, eritrocitarias y urinarias de cinc antes y después de 4 y 8 semanas de tratamiento con benazepril (inhibidor de la ECA no sulfhidrilo) y captopril (inhibidor de la ECA sulfhidrilo). El cinc sérico disminuyó significativamente y el cinc urinario aumentó durante el tratamiento, mientras que el cinc eritrocitario no cambió. A las 8 semanas de tratamiento, el cinc sérico descendió más significativamente en el grupo tratado con captopril.

Nosotros estudiamos (37) la influencia de captopril, atenolol y verapamil sobre las concentraciones séricas e intraeritrocitarias de cinc y magnesio en 30 normotensos integrantes del grupo control, y en 30 pacientes con hipertensión arterial esencial: 10 fueron tratados con captopril, 10 con verapamil y 10 con atenolol. El exámen físico y las determinaciones séricas e intraeritrocitarias de cinc y magnesio se efectuaron en todos los participantes en estado basal, y después de 3 y 6 meses de tratamiento. Los resultados fueron comparados según el test de Neumann-Keuls. No encontramos diferencias significativas en las concentraciones séricas e intraeritrocitarias de cinc entre el grupo control y los pacientes al inicio del estudio, aunque hubo un descenso significativo del cinc sérico en pacientes después de 3 ($P < 0.01$) y 6 meses ($P < 0.001$) de tratamiento, independientemente del fármaco. Este descenso se podría atribuir al

efecto cincúrico del captopril o a las medidas dietéticas o a ambos. El cinc intraeritrocitario no se vió significativamente afectado por el tratamiento antihipertensivo. Las concentraciones séricas e intraeritrocitarias de magnesio fueron significativamente menores ($P < 0.001$) en hipertensos que en normotensos, y el magnesio sérico en pacientes tratados con verapamil fue significativamente menor ($P < 0.5$) que después del tratamiento con captopril o atenolol. La concentración sérica de magnesio estuvo directamente relacionada con la concentración sérica de lipoproteínas de alta densidad después de 6 meses de tratamiento con los tres fármacos empleados, ($r = 0.4043$, $P < 0.05$). Por lo tanto, la suplementación con magnesio podría beneficiar a pacientes con hipertensión arterial.

Sería importante que los hipertensos mantuviesen una ingesta adecuada de Zn, sobre todo los tratados con captopril, para evitar los efectos de la hipocincemia (disgeusia, hiposmia, eczema). Esto se podría conseguir enriqueciendo la dieta con productos con alto contenido en Zn como carnes y pescados o con suplementos de aquel. Estas medidas a su vez incrementarían la eficacia antihipertensiva de los IECA, al potenciarse el bloqueo de la ECA con el sobreaporte del Zn, pudiéndose incluso reducir la dosis terapéutica eficaz de estos fármacos (16,27).

Bibliografía

- Gomez Tello V, Añon Elizalde JM, Pascual González C, García de Lorenzo A, y Jiménez Lendinez M. *Importancia de los oligoelementos en el tratamiento de los pacientes críticos*. *Med Intensiva* 1994; **18**: 262-269.
- Del Río Vazquez A, Rico Lenza H. *Nuestra experiencia sobre deficiencia secundaria de cinc en patología humana*. *Rev Clin Esp* 1981; **161**: 207-212.
- Roca Garcías M, Rodríguez de la Serna A, Jiménez Villa E. *El zinc en gastroenterología*. *Rev Esp Enf Digest* 1995; **8**: 139-151.
- Bertelli G, Cortona G. *Indicadores biológicos para la valoración de la exposición a los compuestos químicos: Cinc*. Generalitat Valenciana. *Conselleria de Sanitat i Consum*, 1993; **5-37**.
- Solomons NW. *Biological availability of zinc in humans*. *Am J Clin Nutr* 1982; **35**: 1048-1075.
- Clarkson JP, Elmes ME. *Correlation of plasma zinc ileal enterocyte zinc in man*. *Ann Nutr Metab* 1987; **31**: 259-264.
- Steinhardt HJ, Adibi SA. *Intestinal zinc absorption in man: effects of luminal conditions*. *Gastroenterology* 1982; **82**: 1188.
- Buxaderas Sánchez S, Farré Rovira R. *Importancia del cinc en la alimentación humana*. *Nutr Clin* 1985; **5**: 61-69.
- Barral Moran MJ. *Contenido de cinc y captación de Zn65 en distintos tejidos. (Un estudio histoquímico y autorradiográfico cuantitativo)*. *Ann Anat* 1979; **28**: 491-52.
- Maldonado Martín A. *Metabolismo del cinc en adultos sanos y en pacientes hospitalizados por patologías diversas*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada 1988.
- Thompson FE, Byers T. *Dietary assessment Resource Manual*. *J Nutr* 1994; **124**: 2245S-2317S.
- Dura Trave T, Puig Abuli M, Villa Elizaga I. *Síndrome de deficiencia de cinc*. *Acta Pediatr Esp* 1983; **41**: 18-22.
- Castells S, Galindo LR, Hardisson A. *Composición química del pescado*. *Nutr Clin* 1995; **15**: 7-24.
- Gonzalez Moreno I. *Importancia de la I + D de los elementos traza. Necesidades de zinc. ¿En qué fallan los RDAS?* *Nutr Clin* 1997; **16**: 33-56.
- Moya M. *Suplementos minerales y vitamínicos en el lactante*. *Rev Esp Pediatr* 1991; **47**: 283-291.
- Gil Extremera B, Maldonado Martín A. *Déficit minerales en medicina interna*. *An Med Intern* 1997; **14**, supl. 1: 21-23.
- Denis A, Bureau F, Duhamel JF, Galerand I, Drosdowski M. *Los oligoelementos en pediatría I. Fisiología y patología del zinc y del cobre*. *Pediatrics* 1987; **7**: 15-24.
- Domínguez Carmona M. *El cinc y la salud*. *An R Acad Nac Med Madrid* 1994; **III**: 451-474.
- Rodríguez Pérez MC, Martínez Hernández JA, Larralde Berrio J. *Valoración del estado nutritivo del lactante y del niño de corta edad: Minerales y vitaminas (y II)*. *Ac Ped Esp* 1995; **53**: 346-354.
- Reves PG, O'dell BL. *An experimental study of the effect of Zinc on the activity of angiotensin converting enzyme in serum*. *Clin Chem* 1985; **31**: 581-584.
- Houtman JP. *"Trace elements and cardiovascular diseases"*. *J Cardiovasc Risk* 1996; Feb 3 (1): **18-25**.
- Bartolin R, Bouvenot G, Arnaud C, Turzanski JM, Gadroy P, Rey PA. *"Cadmium sanguin et zinc plasmatique chez l'hypertendu. A propos de 76 observations"*. *Rev Med Interne* 1985; **6**: 280-284.
- Saltman P. *"Trace elements and blood pressure"*. *Ann Intern Med* 1983; **98**: 823-827.
- Bergomi M, Rovesti S, Vinceti M, Vivoli R, Caselgrandi E, Vivoli G. *"Zinc and copper status and blood pressure"*. *J Trace Elem Med Biol* 1997; Nov 11 (3): 166-169.
- Boeckh-Haebisch EM. *"Cationic distribution in vessels, heart, skeletal muscle and blood of normotensive (NWR) and spontaneously hypertensive rats (SHR)"*. *Gegenbaurs Morphol Jahrb* 1989; **135**: 855-864.
- Henrotte JG, Santarromana M, Bourdon R. *"Concentrations en magnésium, calcium et zinc du plasma et des erythrocytes de rats spontanément hypertendus"*. *C R Acad Sci III* 1985; **300**: 431-436.
- Sampalo Láinz A, Calero Fresneda M. *"Cinc: un nuevo elemento a considerar en hipertensión"*. *Med Clin (Barc)* 1989; **92**: 415-417.
- Dahlheim H, White CL, Rothemund J, et al. *"Effect of zinc depletion on angiotensin I-converting enzyme in*

- arterial walls and plasma of the rat". *Miner electrolyte Metab* 1989; 125-129.
29. Roulston JE, Allan D. "Studies with an automated kinetic assay for plasma angiotensin-converting enzyme activity and its potentiation by zinc ion". *Clin Chim Acta* 1987; 168: 187-198.
 30. White CL, Pschorr J, Jacob IC, et al. "The effect of zinc in vivo and in vitro on the activities of angiotensin converting enzyme and kinase-I in the plasma of rats". *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 2489-2493.
 31. Calero M, Sampalo A, Freire J. "Variaciones de los niveles de renina y aldosterona en enfermos hipertensos esenciales bajo la administración de sulfato de zinc". *An Med Intern (Mad)* 1988; 5: 227-231.
 32. Calero M, Sampalo A, Zamora E, Senra A, Freire J, Millán J. "El sulfato de zinc modifica el perfil del sistema renina-angiotensina-aldosterona del individuo normotenso". *An Med Intern (Mad)* 1988; 5: 223-226.
 33. Golik A, Modai D, Averbukh Z, et al. "Zinc metabolism in patients treated with captopril versus enalapril". *Metabolism* 1990; 39: 665-667.
 34. Golik A, Averbukh Z, Cobn M, et al. "Effects of diuretics on captopril-induced urinary zinc excretion". *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 359-361.
 35. Golik A, Zaidenstein R, Dishy V, Blatt A, Cohen N, Cotter G, Berman S, Weissgarten J. "Effects of captopril and enalapril on zinc metabolism in hypertensive patients". *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 75-78.
 36. Peczkowska M. "Influence of angiotensin I converting enzyme inhibitors on selected parameters of zinc metabolism". *Pol Arch Med Wewn* 1996; 96: 32-38.
 37. Rubio Luengo MA, Maldonado Martín A, Gil Extremera B, González Gómez L, Luna del Castillo JD. "Variations in magnesium and zinc in hypertensive patients receiving different treatments" *Am J Hypertens* 1995; 8: 689-695.