

Frecuencia de Disfunción Diastólica del Ventrículo Izquierdo por Doppler Mitral en Adultos Sanos

Luiz Sérgio Alves-Silva^{1,2}, Edmundo José Nassri Câmara¹, Carlos Alfredo Marcílio de Souza^{1,2}

Hospital Universitário Prof. Edgard Santos – Universidade Federal da Bahia (UFBA)¹; Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)², Salvador, BA - Brasil

Resumen

Fundamento: Los adultos mayores sanos presentan frecuentemente alteraciones en las velocidades del Doppler mitral, características de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) del tipo alteración de la relajación.

Objetivo: Determinar la frecuencia de disfunción diastólica del VI por el Doppler mitral en adultos sanos, e identificar las características clínicas y ecocardiográficas asociadas a este hallazgo.

Métodos: El total de 73 individuos aparentemente sanos y rigurosamente seleccionados (el 64% de mujeres), con edad entre 60 y 80 años, se sometieron a la evaluación clínica, laboratorial y Doppler-ecocardiográfica, con especial atención a las características del flujo mitral.

Resultados: Los 33 pacientes (45%) revelaron estándar diastólico del VI del tipo alteración de la relajación (grupo 1), caracterizados por la relación entre las velocidades máximas de las ondas del flujo mitral (relación E/A) $<0,75$ o por el tiempo de desaceleración de la onda E >240 ms. Otros 40 pacientes (55%) presentaron estándar normal (grupo 2). El grupo 1 presentó mayor diámetro de la raíz de la aorta ($32,1 \pm 4,2$ vs. $30,3 \pm 3,3$ mm; $p=0,044$) e intervalo PR más prolongado (156 ± 22 vs. 139 ± 23 ms; $p=0,002$).

Conclusión: Una gran proporción de individuos, con edad entre 60 y 80 años, presenta función diastólica normal por el análisis Doppler-ecocardiográfico del flujo mitral. Adultos sanos, portadores de disfunción diastólica del VI del tipo alteración de la relajación, exhiben mayor diámetro de la raíz de la aorta e intervalo PR más prolongado. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(4) : 321-326)

Palabras clave: Disfunción ventricular izquierda, ecocardiografía Doppler, válvula mitral, adulto mayor.

Introducción

En los grupos más avanzados, se observaron modificaciones significativas en el perfil del Doppler transmitral, del Doppler tisular del anillo mitral y del Doppler venoso pulmonar, dichas modificaciones resultaron similares a las halladas en las enfermedades que cursan con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) del tipo alteración de la relajación¹⁻⁷. Sin embargo, ni todos los individuos adultos mayores exhiben el estándar del Doppler mitral y venoso pulmonar alterado^{8,9}. Más recientemente, se demostró en un amplio estudio epidemiológico, con individuos con edad superior a 65 años, que el diagnóstico de disfunción diastólica basado en un criterio más rígido fue predictor independiente de insuficiencia cardiaca congestiva¹⁰.

El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de edad diastólica mediante Doppler mitral en individuos con

disfunción igual o superior a 60 años, considerados sanos, así como identificar características clínicas y ecocardiográficas asociadas a este hallazgo.

Métodos

Población estudiada

Unos empleados jubilados de la Universidad Federal de Bahía y los pacientes atendidos en una institución privada de salud, con edad igual o superior a 60 años, fueron invitados a participar en el estudio. Excluimos de la investigación aquellos que obedecieran a uno o más de los siguientes criterios:

1) diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, basado en el uso regular de fármaco antihipertensivo o medición de la presión arterial persistentemente elevada, ya sea por el cálculo casual con el esfigmomanómetro anerode o por el monitoreo ambulatorio (MAPA);

2) diagnóstico de enfermedad arterial coronaria, ya sea por la historia de angina de pecho o infarto del miocardio, ya sea por la presencia de isquemia miocárdica o zona eléctricamente inactiva en el electrocardiograma;

3) cuadro clínico de insuficiencia cardiaca, o señales

Correspondencia: Luiz Sérgio Alves-Silva •

Rua Clara Nunes, 376 - ap. 902, Ed. Príncipe das Marés, Pituba, Salvador, BA - Brasil

E-mail: lsergio@cardiol.br

Artículo recibido el 10/08/08; revisado recibido el 16/10/08;

aceptado el 21/10/08.

ecocardiográficos de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (por el análisis cualitativo del ecocardiograma bidimensional o por fracción de eyección <55%);

- 4) uso de marcapaso artificial;
- 5) uso de fármaco con acción cardiovascular (diurético, digitalico, betabloqueante, antagonista de los canales de calcio, nitrato o antiarrítmico);
- 6) presencia de bloqueante de rama izquierda;
- 7) presencia de fibrilación atrial;
- 8) diagnóstico de cardiomiopatía hipertrófica, definida por el hallazgo de espesor diastólico del septo interventricular ≥ 15 mm y por lo menos 1,3 veces y el espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo.;
- 9) diagnóstico de cardiomiopatía restrictiva, como endomiocardiofibrosis y amiloidosis;
- 10) presencia de insuficiencia valvular mitral o aórtica > leve;
- 11) presencia de cualquier grado de estenosis mitral o aórtica;
- 12) diagnóstico de diabetes melito, es decir, glucemia de ayuno ≥ 126 mg/dL, uso de insulina, o uso de hipoglicemiante oral.;
- 13) historia de enfermedad crónica capaz de interferir con la función cardiocirculatoria, como insuficiencia renal, hipertiroidismo, enfermedad pulmonar crónica o colagenosis;
- 14) frecuencia cardiaca >100 latidos por minuto, en el momento de realización del examen ecocardiográfico;
- 15) imagen ecocardiográfica técnicamente inadecuada;
- 16) y no-consentimiento en participar del estudio.

Datos clínicos y de laboratorio

Todos los individuos incluidos en la investigación se sometieron a examen clínico, electrocardiograma y evaluación laboratorial, que incluía hematócrito, glucemia, creatinina, colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos. Siempre que posible, el LDL-colesterol se calculó por la fórmula de Friedewald¹¹.

Ecocardiograma

Los exámenes ecocardiográficos se realizaron en aparato de la marca Apogee (modelo CX 200) o Philips Envisor CHD, operados por el mismo profesional. Las dimensiones del atrio izquierdo, del ventrículo izquierdo y de la aorta se obtuvieron por el análisis del modo-M, según los criterios definidos por la Convención de Penn, y corregidas por la altura¹². Encontramos el espesor relativo de las paredes del VI dividiendo la suma de los espesores diastólicos del septo interventricular (SIV) con la pared posterior (PP) por el diámetro diastólico del VI (DDVI). La masa ventricular izquierda se obtuvo por la fórmula: masa del VI (g) = $1,04 [(DDVI + SIV + PP)^3 - (DDVI)^3 - 13,6]$; y corregida por la área de superficie corpórea¹³.

En el corte apical 4-cámaras, con la muestra del Doppler pulsado posicionada entre las extremidades de las hojas de la válvula mitral, analizamos el flujo transmitral. Consideramos

la imagen obtenida inadecuada caso el ángulo entre el haz de ultrasonido y el flujo transmitral fuera $>30^\circ$, la muestra del Doppler pulsado estuviera mal posicionada, o la indefinición del envolvente del Doppler no permitiera mediciones precisas. Para cada paciente, se midieron, en tres ciclos cardíacos, las siguientes variables del flujo transmitral: la velocidad máxima de la onda E (VE_{\max}), la velocidad máxima de la onda A (VA_{\max}), la relación entre las velocidades máximas de las ondas E y A (relación E/A) y el tiempo de desaceleración de la onda E (TDE). Hay que tenerse en cuenta los promedios aritméticos de estas mediciones.

La reproductibilidad de las mediciones del Doppler se verificó en 10 pacientes del estudio, elegidos de modo aleatorio por sorteo. Un segundo ecocardiografista revisó el video tape de los casos sorteados, él no se había enterado de los datos de la investigación, y acto seguido se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson: relación E/A = 0,91 y TDE = 0,82.

Consideramos como portadores de alteración de la relajación ventricular izquierda aquellos individuos con relajación E/A <0,75 ó TDE >240 ms.

Análisis estadístico

Se compararon las variables categóricas entre los grupos portadores o no de disfunción diastólica por la prueba del Chi-cuadrado, o mediante la prueba exacta de Fisher, cuando apropiado; para que se comparara los datos cuantitativos, utilizamos la prueba t de Student, o la prueba no-paramétrica de Mann-Whitney, cuando la variable no seguía la distribución normal. Todas las pruebas fueron a dos colas. El nivel de significancia estadística fue preestablecido en el 5% y los datos numéricos están expresados en promedio \pm desviación estándar. Calculamos también los percentiles 5 y 95 de los índices del Doppler mitral.

Aspectos éticos

El Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario Prof. Edgard Santos aprobó este proyecto. Cada individuo invitado a participar en la investigación fue informado sobre la naturaleza, el objetivo, y las posibles consecuencias del estudio, y se firmó el formulario de consentimiento informado. Todos los datos recolectados se mantuvieron bajo total secreto.

Resultados

Entre los 73 individuos considerados como elegibles e incluidos en el estudio, identificamos 33 (el 45%; intervalo de confianza: 34-57%) como portadores de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo del tipo alteración de la relajación (grupo 1) y 40 (el 55%; intervalo de confianza: 43-67%) con patrón del Doppler mitral considerado normal (grupo 2).

Las características clínicas y laboratoriales de cada grupo están detalladas en la Tabla 1. Los grupos no difirieron con relación a la mayoría de las variables clínicas y laboratoriales probadas. Sin embargo, el grupo 1 presentó el intervalo PR más prolongado (156 ± 22 vs. 139 ± 23 ms; $p=0,002$). La presión arterial diastólica también fue levemente superior en el grupo 1, con significancia estadística limítrofe (80 ± 5 vs. 77 ± 6 mmHg; $p=0,062$).

El diámetro de la raíz de la aorta se halló discretamente superior en el grupo 1 ($32,1 \pm 4,2$ vs. $30,3 \pm 3,3$ mm; $p=0,044$), con consecuente reducción de la relación ario izquierdo/aorta ($1,02 \pm 0,18$ vs. $1,12 \pm 0,14$ mm; $p=0,007$). La corrección de las dimensiones ecocardiográficas por la altura no cambió ninguno de los hallazgos. (Tabla 2)

En la Tabla 3, presentamos el promedio, la desviación estándar, el valor mínimo, el valor máximo, el porcentaje 5 y el porcentaje 95 de cada índice del Doppler mitral estudiado. Las $VE_{m\acute{a}x}$ y $VA_{m\acute{a}x}$ en la muestra estudiada fueron,

respectivamente: $0,75 \pm 0,16$ m/s y $0,80 \pm 0,16$ m/s, con relación E/A de $0,96 \pm 0,24$ y TDE de 234 ± 42 ms.

Discusión

Pocos estudios describieron la frecuencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo del tipo alteración de la relajación en la población del adulto mayor. En el Estudio de Framingham, el 87% de los individuos entre el 70 y el 87 años, elegidos como sanos, presentaban una relación

Tabla 1 - Características clínicas de adultos en la presencia y ausencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo

Variable*	Disfunción Presente (n = 33)	Diastólica Ausente (n = 40)	Valor de p†
Variables categóricas			
Género femenino	21 (64%)	26 (65%)	0,904
Actividad física regular	6 (18%)	10 (25%)	0,483
Tabaquismo	3 (9%)	1 (3%)	0,322
Etilismo	2 (6%)	3 (8%)	1,000
Uso de estrógeno	5 (25%)	7 (29%)	0,757
Historia familiar			
Enfermedad arterial coronaria	6 (18%)	3 (8%)	0,284
Hipertensión arterial	13 (39%)	14 (35%)	0,699
Insuficiencia cardíaca	4 (12%)	3 (8%)	0,694
Diabetes mellitus	8 (24%)	10 (25%)	0,940
Variables cuantitativas			
Edad (años)	68±5 (60-80)	66±5 (60-78)	0,084
Índice de masa corpórea (kg/m ²)	26,8±4,5	25,5±3,5	0,176
Presión arterial sistólica (mmHg)	126±13	127±9	0,727
Presión arterial diastólica (mmHg)	80±5	77±6	0,062
Presión arterial promedio (mmHg)	95±7	94±6	0,343
Presión de pulso (mmHg)	46±11	50±10	0,159
Frecuencia cardíaca en reposo (lat/min)	68±10 (50-95)	64±8 (55-83)	0,090
Intervalo PR (ms)	156±22	139±23	0,002
Glucemia (mg/dL)	93±13	90±8	0,216
Colesterol total (mg/dl)	212±38	223±43	0,234
HDL (mg/dl)	49±11	46±11	0,362
LDL (mg/dl)	137±40	149±45	0,237
Triglicéridos (mg/dl)	130±65	121±45	0,475
Hematocrito (%)	42,3±2,4	41,9±3,6	0,558
Creatinina (mg/dl)	0,86±0,18	0,85±0,17	0,712
Depuración estim. creatinina (ml/min)	73±17	74±19	0,840

* Datos en número absoluto (porcentaje) – variables categóricas – o promedio ± desviación estándar – variables cuantitativas, a excepción de la edad y la frecuencia cardíaca = promedio ± desviación estándar (valor mínimo - valor máximo); †Prueba del chi-cuadrado (variables categóricas) o prueba t de Student (variables cuantitativas), a excepción del tabaquismo, el etilismo y la historia familiar de la enfermedad arterial coronaria y de la insuficiencia cardíaca (prueba exacta de Fisher), además del intervalo PR (prueba de Mann-Whitney).

Artículo Original

E/A <1, criterio de disfunción diastólica del tipo alteración de la relajación recomendada por la *American Society of Echocardiography*^{8,14}. Posteriormente en una investigación con 288 individuos normales entre 20 y 80 años, se verificó una gradual reducción de la onda E y un aumento de la onda A con el envejecimiento, siendo que, en la mayoría de los individuos las ondas se volvieron iguales en la sexta década de vida⁴. Tomando como base esta observación, se asume como criterio de normalidad, en la población con edad superior a los 50 años, una relación E/A entre 0,75 y 1,5^{15,16}. Sin embargo, el TDE sufre menor variación con el avance de la edad, y se considera normal <240 ms¹⁷. La adopción de estos criterios para el diagnóstico de disfunción diastólica en adultos mayores, permitió identificar aquellos con mayor riesgo de muerte y de insuficiencia cardiaca congestiva^{10,18,19}. En nuestra investigación, que involucró a adultos mayores aparentemente sanos, entre 60 y 80 años, encontramos el 55% de la muestra con Doppler mitral dentro de los límites considerados como normales. Así que buscamos explicar por que el restante de la población exhibía un estándar diastólico del tipo alteración de la relajación ventricular izquierda.

Más allá de la edad, el género, el intervalo PR, la presión arterial y la frecuencia cardiaca son variables fisiológicas que interfieren con los parámetros del Doppler mitral^{5,20}. En el presente estudio, observamos una diferencia significativa entre los grupos solamente del intervalo PR, éste más prolongado en los individuos clasificados como portadores de disfunción diastólica. Esto está de acuerdo con los datos del Estudio de

Framingham, que reveló correlación inversa del intervalo PR con la VE_{máx'} en una población con edad entre 20 y 80 años²⁰. Dos mecanismos pueden explicar la contribución del intervalo PR en el estándar del Doppler mitral. En primer lugar, cuanto más prolongado sea el intervalo PR, mayor es el llenado ventricular en la fase más tardía de la diástole. En segundo lugar, el corto tiempo para el llenado pasivo del ventrículo izquierdo resulta en un mayor volumen atrial en el inicio de la sístole atrial, un principio de la ley de Starling.

En adultos mayores, la frecuencia cardiaca se asocia positivamente con la VA_{máx'} e inversamente con la VE_{máx'} y con la relación E/A^{5,21}. En nuestra investigación, la variación de la frecuencia cardiaca fue pequeña, ya que excluimos individuos con más que 100 latidos por minuto, lo que puede explicar la semejanza entre los grupos.

En la población adulta mayor normal, existe evidencia de asociación entre los índices del Doppler mitral y la presión arterial diastólica²². Restringimos nuestra investigación a individuos normotensos. Observamos que la presión arterial diastólica fue 3 mmHg superior en el grupo portador de disfunción diastólica, con nivel de significancia limítrofe (p=0,062), lo que explica en parte las alteraciones en el estándar del Doppler mitral.

Probamos variables epidemiológicas relacionadas a los hábitos de vida y antecedentes familiares. Aunque se evidencie que la actividad física regular, el uso de alcohol y la reposición de estrógeno altere favorablemente la relajación

Tabla 2 - Características ecocardiográficas de adultos mayores ante la presencia y ausencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo

Variable*	Disfunción Presente (n = 33)	Diastólica Ausente (n = 40)	Valor de p†
Diámetro de la raíz de la aorta (mm)	32,1±4,2	30,3±3,3	0,044
Diámetro de la raíz de la aorta/altura (mm/m ²)	20,1±2,1	18,9±2,0	0,013
Diámetro del atrio izquierdo (mm)	32,2±3,6	33,7 ±4,1	0,102
Diámetro del atrio izquierdo/altura (mm/m ²)	20,2±2,6	21,0±2,4	0,226
Relación atrio izquierdo-aorta	1,02±0,18	1,12±0,14	0,007
Diámetro diastólico del VI (mm)	44,7±4,2	45,9±5,0	0,285
Diámetro diastólico del VI/altura (mm/m ²)	28,1±2,9	28,5±2,7	0,483
Diámetro sistólico del VI (mm)	27,0±4,1	27,3±4,1	0,771
Diámetro sistólico del VI/altura (mm/m ²)	16,9±2,6	16,9±2,4	0,966
Fracción de eyección (%)	70±7	71±6	0,509
Espesor diastólico del SIV (mm)	9,6±1,6	9,5±1,9	0,512
Espesor diastólico de la PP (mm)	9,3±1,3	9,2±1,6	0,339
Relación SIV/PP	1,03±0,83	1,03±0,11	0,812
Espesor relativo de las paredes del VI	0,43±0,07	0,41±0,09	0,450
Índice de masa del VI (gr/m ²)	94,8±24,3	98,4±29,6	0,581

VI - ventrículo izquierdo; SIV - septo interventricular; PP - pared posterior; * Datos en promedio ± desviación estándar – variables cuantitativas; † Pruebas t de Student, a excepción del espesor diastólico del SIV, espesor diastólico de la PP y la relación SIV/PP (prueba de Mann-Whitney).

Tabla 3 - Índices de la función diastólica del ventrículo izquierdo en adultos sanos (n=73)

Variable	Promedio ± DE	Percentil 5-95	Valor mínimo- máximo
Velocidad máxima de la onda E (m/s)	0,75±0,17	0,47-1,02	0,46-1,09
Velocidad máxima de la onda A (m/s)	0,80±0,16	0,53-1,09	0,52-1,27
Relación E/A	0,96±0,24	0,66-1,41	0,62-1,49
Tiempo de desaceleración de la onda E (ms)	234±42	180-307	150-363

DE - desviación estándar.

ventricular izquierda^{22,23}, y que el tabaquismo agudo provoca la disminución de la relación E/A^{24,25}, no observamos diferencia en la frecuencia de esas variables entre los grupos. Sin embargo, nuestro estudio no tuvo poder suficiente para medir la influencia de estos factores sobre la función diastólica.

Pacientes en grupos de edad más avanzadas exhiben mayor diámetro de la raíz de la aorta^{26,27}. En estos individuos, la modificación de la composición de las paredes de las arterias centrales viene siendo responsabilizada por la reducción de la complacencia arterial observada²⁸. Encontramos una sutil, pero significativa diferencia entre los grupos estudiados, explicada por la degeneración más acentuada y menor distensibilidad de la aorta en el grupo portador de disfunción diastólica. Son necesarios más estudios para que se evalúe esa hipótesis.

Los grupos no difirieron con relación a las dimensiones lineales del atrio izquierdo y ventrículo izquierdo, como también en cuanto a los espesores, masa y fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Aunque la determinación del volumen permita una evaluación más exacta de la remodelación asimétrica del atrio izquierdo, mediciones lineales también son útiles en investigaciones clínicas y epidemiológicas^{29,30}.

En nuestro conocimiento, esta es la investigación en Brasil que presenta los percentiles 5 y 95 de los índices del Doppler mitral en una población adulta mayor elegida como sana, lo que la convierte en algo útil en la práctica clínica. Podemos tener en cuenta que los individuos en los extremos de la distribución son realmente patológicos. Aunque no

tenemos emprendido un estudio epidemiológico amplio para seleccionar la muestra de este trabajo, los pacientes fueron consecutivamente invitados a participar en la investigación, eso si no obedecieran uno de los criterios de exclusión.

Limitaciones del estudio

No analizamos el Doppler venoso pulmonar o el Doppler tisular del anillo mitral en la muestra estudiada. Esto podría implicar en la clasificación de algunos pacientes con estándar diastólico “pseudonormal” como normales. No es posible asegurar que todos exhiban presión atrial izquierda normal, ya que no calculamos la relación I/I' (relación I/I' >10 indica presión atrial izquierda elevada³¹). No obstante, la exclusión de diversas condiciones mórbidas – como disfunción sistólica del VI, cardiomiopatía hipertrófica e hipertensión arterial sistémica –, vuelve estas dos situaciones poco probables. La clasificación de los individuos como sanos se basó en una estrategia no invasiva, pero la prueba ergométrica para detección de enfermedad arterial coronaria subclínica no se llevó a cabo. Sin embargo, todos los individuos incluidos en la investigación eran asintomáticos para isquemia miocárdica, y exhibían contractilidad ventricular izquierda global y segmentar normal en el ecocardiograma bidimensional. Los datos no se analizaron en un modelo multivariado por el dibujo del estudio. Los autores planean presentar datos más refinados en una nueva investigación.

Conclusión

Una gran proporción de individuos, con edad entre 60 y 80 años, presenta función diastólica normal por el análisis Doppler-ecocardiográfico del flujo mitral. Adultos sanos, portadores de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo del tipo alteración de la relajación, exhiben mayor diámetro de la raíz de la aorta e intervalo PR más prolongado.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Luiz Sérgio Alves-Silva, por la Escuela Bahiana de Medicina y Salud Pública.

Referencias

1. Arora RR, Machac J, Goldman ME, Butler RN, Gorlin R, Horowitz SF. Atrial kinetics and left ventricular diastolic filling in the healthy elderly. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 9: 1255-60.
2. Pearson AC, Gudipati CV, Labovitz AJ. Effects of aging on left ventricular structure and function. *Am Heart J.* 1991; 121: 871-5.
3. Kitzman DW, Sheikh KH, Beere PA, Philips JL, Higginbotham MB. Age-related alterations of Doppler left ventricular filling indexes in normal subjects are independent of left ventricular mass, heart rate, contractility and loading conditions. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18: 1243-50.
4. Mantero A, Gentile F, Gualtierotti C, Azzollini M, Barbieri P, Beretta L, et al. Left ventricular diastolic parameters in 288 normal subjects from 20 to 80 years old. *Eur Heart J.* 1995; 16: 94-105.
5. Gardin JM, Arnold AM, Bild DE, Smith VE, Lima JA, Klopfenstein HS, et al. Left ventricular diastolic filling in the elderly: the cardiovascular health study. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 345-51.
6. Tighe DA, Vinch CS, Hill JC, Meyer TE, Goldberg RJ, Aurigemma GP. Influence of age on assessment of diastolic function by Doppler tissue imaging. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 254-7.
7. Park HS, Naik SD, Aronow WS, Ahn CW, McClung JA, Belkin RN. Age- and sex-related differences in the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular diastolic dysfunction. *Echocardiography.* 2007; 24: 567-71.
8. Sagie A, Benjamin EJ, Galderisi M, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Reference values for Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in the elderly. *J Am Soc Echocardiogr.* 1993; 6: 570-6.
9. Marantz PR, Tobin JN, Derby CA, Cohen MV. Age-associated changes in diastolic filling: Doppler E/A ratio is not associated with congestive heart failure in the elderly. *South Med J.* 1994; 87: 728-35.
10. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1042-8.
11. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18: 499-502.
12. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb CJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986; 57: 450-8.
13. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977; 55: 613-8.
14. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997; 10: 246-70.
15. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003; 289: 194-202.
16. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart.* 2006; 92: 1259-64.
17. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17: 290-7.
18. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2002; 105: 1928-33.
19. Fox ER, Han H, Taylor HA, Walls UC, Samdarshi T, Skelton TN, et al. The prognostic value of the mitral diastolic filling velocity ratio for all-cause mortality and cardiovascular morbidity in African Americans: the Atherosclerotic Risks in Communities (ARIC) study. *Am Heart J.* 2006; 152: 749-55.
20. Benjamin EJ, Levy D, Anderson KM, Wolf PA, Plehn JF, Evans JC, et al. Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992; 70: 508-15.
21. Galderisi M, Benjamin EJ, Evans JC, D'Agostino RB, Fuller DL, Lehman B, et al. Impact of heart rate and PR interval on Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in an elderly cohort (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1993; 72: 1183-7.
22. Voutilainen S, Kupari M, Hippelainen M, Karppinen K, Ventila M, Heikkilä J. Factors influencing Doppler indexes of left ventricular filling in healthy persons. *Am J Cardiol.* 1991; 68: 653-9.
23. Alecrin IN, Aldrighi JM, Caldas MA, Gebara OC, Lopes NH, Ramires JA. Acute and chronic effects of oestradiol on left ventricular diastolic function in hypertensive postmenopausal women with left ventricular diastolic dysfunction. *Heart.* 2004; 90: 777-81.
24. Alam M, Samad BA, Wardell J, Andersson E, Hoglund C, Nordlander R. Acute effects of smoking on diastolic function in healthy participants: studies by conventional Doppler echocardiography and Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 15: 1232-7.
25. Stork T, Mockel M, Danne O, Ewert C, Muller R, Bodemann T, et al. Age-related hemodynamic changes during diastole: a combined M-mode and Doppler echo study. *Int J Card Imaging.* 1990; 6: 23-30.
26. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation.* 1980; 62: 1054-61.
27. Woo J, Milne M, Crozier I. An echocardiographic assessment of asymptomatic elderly women with radiological cardiac enlargement. *Int J Cardiol.* 1990; 27: 245-52.
28. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation.* 2003; 107: 139-46.
29. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17: 1086-119.
30. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J.* 2006; 151: 412-8.
31. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1527-33.