

Il paziente obeso iperteso: inquadramento clinico e approccio terapeutico

L'ipertensione arteriosa correlata all'obesità è una condizione fisiopatologica e clinica caratterizzata dal "fenotipo obeso iperteso" che richiede specifica attenzione nell'inquadramento clinico e nella gestione terapeutica

Riccardo Sarzani

Direttore Clinica di Medicina Interna e Geriatria

Centro Regionale di Riferimento Ipertensione arteriosa e Malattie cardiovascolari

INRCA - IRCCS, Ancona - Professore di Medicina Interna - Università Politecnica delle Marche

L'ipertensione arteriosa è uno tra i più importanti fattori di rischio cardiovascolare o, forse, il più importante in assoluto. La sua importanza si evidenzia anche da una serie di studi che, negli anni, l'hanno confermata come primo fattore di rischio di morte a livello planetario. La classificazione dei valori pressori e del rischio cardiovascolare (sulla base di fattori associati) secondo le linee guida ESH-ESC 2013 è mostrata in *figura 1*⁽¹⁾.

Si è stimato che almeno il 75% dei casi d'ipertensione arteriosa essenziale sia dovuto principalmente all'obesità, specie se viscerale, interagente con una comune predisposizione poligenica nello sviluppo di elevati valori tensivi, predisposizione molto diffusa nella specie umana⁽²⁾. L'ambiente, sempre più obesogeno ed ipertensivante in cui viviamo, fornisce cibi in abbondanza ad "alta intensità" in calorie, sale e zucchero, tutti fattori noti per aumentare sia il peso corporeo che la pressione arteriosa. Il tipico iperteso "essenziale" è un paziente in sovrappeso corporeo,

ma anche i pazienti ipertesi normopeso frequentemente hanno una eccessiva obesità viscerale facile da documentare se viene investigata, oltre che con la "fettuccia metrica" e la circonferenza vita anche con metodiche radiologiche. Si può quindi affermare che l'adiposità in eccesso è una delle caratteristiche fondamentali della comune ipertensione arteriosa essenziale o primaria.

L'ipertensione arteriosa correlata all'obesità è una condizione fisiopatologica e clinica caratterizzata quindi dal "fenotipo obeso iperteso" che richiede specifica attenzione nell'inquadramento clinico e nella gestione terapeutica. Il motivo di tale considerazione sta nel fatto che la combinazione obesità-ipertensione è molto spesso associata anche ad anomalie metaboliche che si evidenziano con elevati livelli di trigliceridemia, bassi livelli di colesterolemia HDL, elevati livelli di colesterolemia aterogena (colesterolo non-HDL) ed elevata glicemia, configurando un fenotipo ad alto rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2 (DM2)^(1, 2).

► **Ipertensione arteriosa ed eccesso di adiposità**

► **Predisposizione genetico-familiare**

La predisposizione genetica "poligenica" all'ipertensione arteriosa dell'obeso rispecchia sostanzialmente quella dell'ipertensione arteriosa essenziale in generale, ma vale la pena di fare alcune considerazioni specifiche.

È ben noto come non tutti gli obesi siano ipertesi, ma, dati i molteplici fattori ipertensivanti presenti nell'obeso, è probabile che vi siano anche fattori genetici protettivi "ipotensivanti" che permettono ad alcuni obesi di rimanere normotesi nonostante l'ambiente obesogeno ed ipertensivante in cui viviamo. Ad esempio, i livelli di espressione allele-specifica di angiotensinogeno (AGT) nel tessuto adiposo possono essere geneticamente determinati ed alcune varianti possono associarsi ad una minore espressione di AGT nel tessuto adiposo viscerale umano⁽³⁾. Data la variabile quantità di tessuto adiposo e la variabile produzione di AGT è possibile ipo-

Figura 1

Iperteso con fattori di rischio cardiovascolari

Altri fattori di rischio, danno d'organo asintomatico o patologia concomitante	Pressione arteriosa (mmHg)			
	Normale-alta SBP 130-139 o DBP 85-89	HT di grado 1 SBP 140-159 o DBP 90-99	HT di grado 2 SBP 160-179 o DBP 100-109	HT di grado 3 SBP ≥ 180 o DBP ≥ 110
Nessun altro RF		Rischio basso	Rischio moderato	Rischio alto
1-2 RF	Rischio basso	Rischio moderato	Rischio moderato-alto	Rischio alto
≥ 3 RF	Rischio moderato-basso	Rischio moderato-alto	Rischio alto	Rischio alto
OD, CKD di stadio 3 o diabete	Rischio moderato-alto	Rischio alto	Rischio alto	Rischio alto-molto alto
CVD sintomatica, CKD di stadio ≥ 4 o diabete con OD/RF	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto

Stratificazione del rischio CV globale basso, moderato, alto e molto alto in relazione ai valori di SBP e DBP e alla prevalenza di RF, OD asintomatico, diabete, stadio di CKD o CVD sintomatica. I soggetti con BP clinica normale, ma elevati valori di BP al di fuori dell'ambiente medico (ipertensione mascherata) hanno un rischio CV simile a quello riscontrato nell'iperteso. I soggetti con valori di BP clinica elevati ma normale BP al di fuori dell'ambiente medico (ipertensione da camice bianco), anche se vi è associato diabete, OD, CVD o CKD, presentano un minor rischio rispetto all'iperteso stabile per gli stessi valori di BP.

BP, pressione arteriosa; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; DBP, pressione arteriosa diastolica; HT, ipertensione; OD, danno d'organo; RF, fattore di rischio; SBP, pressione arteriosa sistolica.

Mancia G et al. 2013

tizzare il ruolo dell'AGT proveniente dal tessuto adiposo nella disregolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), come è stato più volte documentato.

È da sottolineare il fatto che la predisposizione genetica prevalente può anche esser quella verso l'obesità in primis più che verso l'ipertensione. Inoltre, l'ambiente familiare può negativamente influenzare il pattern alimentare e lo sviluppo sia di obesità che di ipertensione arteriosa, con la prima che può precedere la seconda anche di decenni iniziando spesso nell'infanzia o nell'adolescenza.

► SRAA, alimentazione e introito di sale

In un contesto di SRAA disregolato, con una inappropriatamente "normale" attività reninica e con aldosterone plasmatico in genere sopra la mediana dei valori normali,

l'eccessivo introito di sale, soprattutto quello contenuto nei cibi, ha un ruolo importante nel far alzare i livelli di pressione arteriosa⁽⁴⁾. I dati di un recente studio multicentrico italiano hanno mostrato che in Italia in media gli uomini consumano circa 10.9 g e le donne 8.5 g di sodio cloruro al giorno⁽⁵⁾ mentre l'OMS ne raccomanda non più di 5 g, dato anche che con 6 g di sale al giorno è possibile sperimentalmente causare un rapido aumento pressorio nei primati.

Il ruolo dell'introito eccessivo di sale è importante nell'ipertensione associata all'obesità, una condizione che è in parte mediata dalla ritenzione di sodio e da meccanismi neuromorali che determinano espansione del volume plasmatico. Infatti, mentre la maggior parte dei casi d'ipertensione arteriosa riscontrata nei soggetti normopeso è principalmente determinata

da un aumento delle resistenze periferiche vascolari, l'ipertensione correlata all'obesità è spesso caratterizzata da un incremento della portata cardiaca e da una "inappropriata normalità" delle resistenze periferiche, uno sbilanciamento che comunque comporta un aumento della pressione arteriosa, essendo le resistenze periferiche comunque troppo elevate per l'aumentata portata cardiaca.

► Ruolo del rene

È assodato che l'ipertensione arteriosa "segua" il rene e questo non può sorprendere dato che il SRAA agisce prevalentemente a questo livello. Inoltre studi autoptici hanno dimostrato che gli ipertesi nascono con un numero di nefroni nettamente inferiore a quello dei normotesi, cosa che, negli anni/decenni, ne favorirebbe il sovraccarico funzionale e una più rapida perdita di

glomeruli e quindi nefroni. L'obesità di per sé impone un sovraccarico funzionale e contribuisce, assieme all'aumento dei valori pressori, alla più rapida perdita di nefroni. La progressiva perdita di nefroni e la perdita quindi di funzione renale fino al quadro di nefropatia cronica (con quadri più o meno "nefroangiosclerotici") è poi a sua volta una importante componente fisiopatologica dell'ipertensione, specie negli obesi anziani, componente che determinerà anche l'efficacia delle terapie di combinazione e la necessità di monitorare i parametri renali e gli elettroliti plasmatici.

► **Ruolo del sistema dei peptidi natriuretici cardiaci**

Un altro importante sistema coinvolto nell'ipertensione dell'obeso è quello formato dai peptidi natriuretici ANP e BNP, veri e propri ormoni prodotti dal cuore che agiscono a vari livelli come il rene ed il surrene, antagonizzando sostanzialmente gli effetti del SRAA⁽⁴⁾. Il problema sorge dal fatto che gli adipociti non solo producono AGT ma esprimono elevati livelli del recettore NPRC, che è il recettore di "clearance" dei peptidi natriuretici, riducendone l'efficacia e i livelli circolanti⁽⁴⁾. Questo NPRC è indotto dall'entrata, insulino-dipendente, di glucosio e questo crea un importante link tra alimentazione, glicemia, insulinoemia e funzionalità del sistema dei peptidi natriuretici che, tra le altre cose, inducono una lipolisi a fini termogenici in quanto inducono in parallelo mitocondriogenesi e UCP1, la principale proteina che dissocia la catena citocromica mitocondriale dalla sintesi di ATP con dispersione di energia corporea sotto forma di calore⁽⁶⁾. L'insieme di queste componenti

fisiopatologiche dell'ipertensione arteriosa nell'obeso fortemente sostiene l'uso degli antagonisti del SRAA, con la preferenza di ACE-inibitori o sartani in associazione a vasodilatatori diretti quali i calcio-antagonisti diidropiridinici per ridurre le resistenze periferiche, ma giustifica anche l'uso dei diuretici in particolare di quelli tiazidici e tiazidico-simili. Sempre per queste componenti fisiopatologiche può esser necessario, in alcuni pazienti obesi, associare una bassa dose di antagonisti dell'aldosterone per vari meccanismi, tra cui quello dell'escape all'azione inibitoria di ACE-inibitori o sartani⁽⁷⁾. In effetti oggi i casi di vera ipertensione resistente alla terapia farmacologica si ritengono molto più rari se nell'obeso, dove spesso si osservano casi di ipertensione apparentemente resistente, si utilizzano i farmaci appropriati nelle corrette associazioni e dosaggi.

► **Principi di terapia antipertensiva nel paziente obeso-iperteso**

Il ruolo della terapia non-farmacologica con la modifica del "lifestyle" è fondamentale nel paziente iperteso in sovrappeso corporeo. Non vi è dubbio che una dieta ipocalorica associata ad aumento dell'attività fisica determini un netto calo della pressione arteriosa in molti pazienti. Modifiche della composizione della dieta, rinunciando ai cibi ricchi di sale e di zuccheri, bevande zuccherate incluse, rafforzano sicuramente i benefici anche dal punto di vista metabolico, aspetti strettamente associati alla pressione arteriosa⁽⁴⁾. Purtroppo gli studi dimostrano che sebbene efficace, la terapia non-farmacologica tende poi a fallire

nell'arco di 6-12 o al massimo 24 mesi nella stragrande maggioranza dei pazienti, alcuni dei quali, per il livello di grado 2 (con altri fattori di rischio) o di grado 3 dei valori pressori, richiedono comunque terapia farmacologica sin da subito.

La terapia farmacologica antipertensiva dovrebbe in gran parte attenersi alle indicazioni delle linee guida europee ESH nella loro ultima versione del 2013⁽¹⁾, con attenzione anche alle ultime novità in termini di trial clinici randomizzati. Le linee guida, in estrema sintesi, dicono che la prima cosa importante da fare è ridurre la pressione arteriosa sotto a 140/90 mmHg nella grandissima parte dei pazienti ipertesi. Quando la pressione di riferimento è invece quella automisurata a domicilio dal paziente, i valori di riferimento come indice di buon controllo pressorio sono inferiori a 135/85 mmHg, cosa che spesso nella pratica molti medici tendono a dimenticare. I valori a partire dai quali si può porre la diagnosi di ipertensione arteriosa (quando confermati in almeno due giorni differenti e dopo aver appropriatamente misurato la pressione ad entrambe le braccia e anche in ortostatismo) sono riportati nella *figura 2*.

Oltre che sulla base dei risultati dei trial clinici e delle indicazioni delle linee guida, i farmaci ideali per il trattamento dei pazienti obesi ipertesi sarebbero quelli con azione diretta sui principali fattori patogenetici, riducendo la pressione, prevenendo il danno d'organo, gli eventi cerebro e cardiovascolari, senza influenzare negativamente le anomalie metaboliche presenti nell'obesità. Fino ad oggi tuttavia esistono solo pochi studi prospettici sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci antiper-

tensivi nei pazienti obesi.

Il SRAA è inappropriatamente normale nel paziente obeso-iperteso che, invece, dovrebbe averlo soppresso a causa del suo usualmente elevato introito idrosalino, della tendenza alla ritenzione idrosalina e dell'ipertensione arteriosa^(1, 2, 4) e di fatto, molti studi clinici controllati hanno mostrato i benefici della terapia con ACE-inibitori sulla morbilità e mortalità cardiovascolare. Inoltre, a livello subclinico, negli ipertesi gli ACE-inibitori e i sartani favoriscono maggiormente la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, riducono la microalbuminuria e la proteinuria e rallentano la progressione della disfunzione renale⁽¹⁾. Dal punto di vista metabolico questi farmaci, soprattutto grazie al loro ruolo nel mantenere un normale pool di potassio corporeo e di potassiemia, specie in presenza di terapia diuretica, sono in grado di migliorare la secrezione insulinica e la sensibilità all'insulina. Inoltre, il SRAA localizzato a livello del tessuto adiposo sembra essere completo fino a suggerire anche la locale

sintesi di aldosterone in certe condizioni. Questo sistema risulta attivato nell'obesità, con aumentata produzione, particolarmente a livello del grasso viscerale, sia di angiotensina II che del suo precursore AGT, che probabilmente contribuiscono agli elevati livelli di angiotensina II circolante nei soggetti obesi e che contribuirebbero a determinare gli elevati valori pressori di questi pazienti^(2, 4, 7).

Gli ACE-inibitori e i sartani sono quindi tra i farmaci più appropriati per il trattamento dell'ipertensione associata ad obesità, confermando il fatto che questi farmaci sono quantomeno metabolicamente neutri e che non sono stati mai associati ad aumento di peso corporeo o ad un effetto negativo sul metabolismo gluco-lipidico.

Molte altre evidenze, documenti di consenso e linee guida indicano quindi che la scelta degli ACE-inibitori o sartani sia un primo passo terapeutico "obbligato" nella maggioranza dei pazienti. Ma cosa associare poi? Quali sono le evidenze e cosa dicono le linee guida?

► La terapia di associazione nel paziente obeso-iperteso

Le linee guida ESH 2013, come molte altre, indicano chiaramente l'importanza, per non dire la necessità assoluta, di una terapia di combinazione per raggiungere un ottimale controllo dei valori pressori. La terapia di associazione viene oggi consigliata nel paziente iperteso non in trattamento in considerazione dei suoi valori pressori e del suo livello globale di rischio cardiovascolare, un aspetto importantissimo che non va mai sottovalutato.

Evidenze molteplici indicano che le associazioni a dosi fisse precostituite presentano un insieme di vantaggi rispetto alle associazioni estemporanee, che si traducono in una maggiore aderenza e persistenza in trattamento e migliori outcome, con significativa riduzione degli eventi cardiovascolari⁽¹⁾.

Tra le associazioni fisse con due farmaci antipertensivi, per molti anni ha prevalso la scelta di un ACE-inibitore o sartano associato a idroclorotiazide, spesso al dosaggio di 12.5 mg, un dosaggio peraltro inefficace in molti pazienti. Lo studio ACCOMPLISH⁽⁸⁾ ha contribuito ad aprire un nuovo periodo nella storia delle associazioni fisse precostituite in quanto ha dimostrato, al di là di ogni ragionevole dubbio, che l'associazione tra un ACE-inibitore con un calcioantagonista era superiore per efficacia preventiva rispetto alla associazione tra lo stesso ACE-inibitore e l'idroclorotiazide, a parità di valori pressori similmente ridotti. Infatti anche un sottostudio, con l'uso del monitoraggio pressorio delle 24 ore, ha dimostrato chiaramente, l'assenza di differenze nei valo-

Figura 2

Soglie di pressione arteriosa per la definizione di ipertensione con differenti tipi di misurazione

Categoria	Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	e/o	Pressione arteriosa diastolica (mmHg)
Pressione arteriosa in studio	≥140	e/o	≥90
Pressione arteriosa ABPM domiciliare			
• Diurna	≥135	e/o	≥85
• Notturna	≥120	e/o	≥70
• 24 ore	≥130	e/o	≥80
Pressione arteriosa a domicilio	≥135	e/o	≥85

Mancia G et al. 2013

ri pressori, a giustificare la superiorità dell'associazione ACE-inibitore- calcioantagonista⁽⁹⁾.

Sebbene questo studio non fosse stato fatto con associazioni precostituite a dosaggi fissi, si aprì la porta alla produzione di varie associazioni fisse precostituite, da pochi anni disponibili in Italia, con ACE inibitori (enalapril, ramipril e perindopril tra i più utilizzati) e calcioantagonisti (amlodipina e lercanidipina tra i più utilizzati).

► **Le associazioni fisse ACE-inibitore e calcioantagonista nella terapia dell'obeso iperteso**

Vi sono pochissimi studi pensati ad hoc per indagare la risposta nel paziente iperteso obeso.

Nello stesso studio ACCOMPLISH prima citato⁽⁸⁾, come del resto in moltissimi altri studi sul trattamento dell'ipertensione arteriosa, vi erano quasi la metà dei soggetti (più di 5.000 su 11.000 totali) con un BMI >30 kg/m². Fu quindi condotta una sottoanalisi che evidenziò però come negli obesi l'associazione benazepril-idroclorotiazide producesse un migliore outcome (combinato di morte cardiovascolare, infarto e ictus) rispetto all'outcome globale dello studio, dove invece l'associazione ACE-inibitore e calcioantagonista prevalse⁽¹⁰⁾.

In uno studio con l'associazione fissa perindopril-amlodipina si osservò in effetti che il fattore principale che riduceva l'efficacia del calo pressorio erano proprio il BMI e la circonferenza vita, due noti indici di adiposità diffusa e centrale rispettivamente⁽¹¹⁾. Il BMI inoltre, oltre alla pressione arteriosa di partenza, era un fattore che significativamente riduceva la percentuale di controllo "a target" dei pazienti trattati.

In un altro studio con il monitoraggio pressorio delle 24 ore si dimostrò l'efficacia della combinazione enalapril-lercanidipina in una popolazione con un BMI medio di 29 kg/m². Si evidenziò che il trattamento era anche in grado di ridurre l'indice di variabilità pressoria, un altro aspetto del profilo pressorio che si associa ad aumentato rischio cardiovascolare⁽¹²⁾.

Nel trial multicentrico europeo in doppio cieco FELT, recentemente pubblicato, l'associazione enalapril lercanidipina è stata testata in ipertesi obesi (BMI medio 29.9 kg/m²) con ipertensione arteriosa di grado 2 e se ne è vista l'efficacia, soprattutto per il dosaggio fisso 20/20 mg, anche sulla pressione domiciliare, oltre che sulla pressione misurata in modo tradizionale⁽¹³⁾. È interessante notare che la combinazione fissa 20/20 è risultata avere una ottimale tollerabilità rispetto alla monoterapia, con minor incidenza di tosse, edemi alle caviglie, tachicardia/palpitazioni, senza alcun aumento di casi di ipotensione o capogiro⁽¹³⁾.

Forse uno dei lavori ad hoc più interessanti è quello appena pubblicato di Serravalle et al. (2016) che ha studiato in cross-over e in doppio cieco una popolazione di ipertesi con obesità centrale⁽¹⁴⁾. In questo studio l'associazione fissa lercanidipina (10-20 mg) - enalapril (20 mg) è stata paragonata con l'associazione felodipina (5-10 mg) - enalapril (20 mg) che hanno mostrato simile efficacia nella riduzione dei valori pressori. Ma andando ad analizzare aspetti neurovegetativi e metabolici si è riscontrato che con la felodipina in associazione si aveva maggiore attivazione riflessa del simpatico e maggiore insulino-resistenza⁽¹⁴⁾. Questo è un importante dato che sottolinea come una di-

versa farmacocinetica e farmacodinamica anche all'interno di una stessa classe (calcioantagonisti diidropiridinici) può associarsi ad un diverso profilo neuromorale che potrebbe essere particolarmente importante in pazienti con obesità centrale già prone al dismetabolismo e all'insulino-resistenza⁽¹⁴⁾.

► **Considerazioni finali**

Le associazioni precostituite a dosi fisse rappresentano un grande passo avanti per il raggiungimento di un ottimale controllo pressorio in un contesto di buona od ottima tollerabilità, che significa migliore aderenza e più lunga persistenza in trattamento.

Sono stati clamorosi i risultati dello studio SPRINT⁽¹⁵⁾ che è stato terminato precocemente per eccesso di beneficio nel gruppo con pressione portata gradualmente sotto a 120 mmHg di sistolica (invece che sotto i 140). Lo studio SPRINT è uno studio multicentrico randomizzato, finanziato direttamente dall'Istituto di Sanità USA (NIH) con ben 114 milioni di dollari, che ha arruolato più di 9.300 ipertesi di 50 anni o più di età, senza diabete o pregresso ictus, ma comunque ad alto rischio cardiovascolare.

La disponibilità di molte diverse associazioni ACE-inibitore-calcioantagonista diidropiridinico disponibili in Italia offrono una possibilità ulteriore: l'assunzione serale della compressa di terapia combinata a dosi fisse associando al mattino al risveglio un diuretico, meglio se tiazidico-simile (clortalidone o indapamide) che, specie nel paziente obeso "più resistente" alla terapia farmacologica, può portare al completo successo terapeutico aumentando i pazienti completamen-

te controllati e a "target" in modo significativo. Non a caso in tutte le definizioni di "ipertensione resistente" è reso obbligatorio che il paziente sia stato trattato con dosi congrue di almeno tre farmaci tra cui un diuretico. Alcune linee guida ancora più restrittive limitano l'uso di "ipertensione resistente" ai casi in cui vi sia pressione elevata dopo l'uso di ben 4 farmaci in combinazione, includendo anche una bassa dose di un antialdosteronico.

Non bisogna però dimenticare che quello che più conta è l'aderenza e la persistenza in trattamento, favorita dalle combinazioni a dosi fisse, meglio tollerate della monoterapia in termini di edemi alle caviglie, tipico effetto di molti calcioantagonisti ed in primis dell'amlodipina. Infatti l'associazione enalapril-lercanidipina ha proprio confermato questa maggiore tollerabilità anche nel recente studio FELT sostanzialmente condotto in pazienti obesi ipertesi con ipertensione di grado 2⁽¹³⁾, pazienti già facilmente pronti ad avere lievi edemi agli arti inferiori anche in assenza di terapia con calcioantagonista.

Bibliografia

1. Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.
2. Jordan J, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 1047-55.
3. Sarzani R, et al. Angiotensinogen promoter variants influence gene expression in human kidney and visceral adipose tissue. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 213-9.
4. Sarzani R, et al. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens* 2008; 26: 831-43.
5. Strazzullo P, et al.; GIRCIS Working Group. Population based strategy for dietary salt intake reduction: Italian initiatives in the European framework. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 161-6.
6. Bordinchia M, et al. Insulin/glucose induces natriuretic peptide clearance receptor in human adipocytes: a metabolic link with the cardiac natriuretic pathway. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016; 311: R104-14. doi: 10.1152/ajpregu.00499.2015.
7. Sarzani R, et al. Plasma aldosterone is increased in class 2 and 3 obese essential hypertensive patients despite drug treatment. *Am J Hypertens* 2012; 25: 818-26.
8. Jamerson K, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
9. Jamerson KA, et al. Efficacy and duration of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide on 24-hour ambulatory systolic blood pressure control. *Hypertension* 2011; 57: 174-9.
10. Weber MA, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomized controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 537-45.
11. Zhang Y, et al. Effect of a fixed combination of Perindopril and Amlodipine on blood pressure control in 6256 patients with not-at-goal hypertension: the AVANT'AGE study. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7: 163-9.
12. Scholze J, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of lercanidipine and enalapril in daily practice. A comparison of office, self-measured and ambulatory blood pressure. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 1-9.
13. Mancia G, et al. FELT investigators. Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial. *J Hypertens* 2014; 32: 1700-7.
14. Seravalle G, et al. Differential effects of enalapril-felodipine versus enalapril-lercanidipine combination drug treatment on sympathetic nerve traffic and metabolic profile in obesity-related hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10: 244-51.
15. SPRINT Research Group, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16.