

Ipertensione arteriosa resistente: diagnosi, valutazione e trattamento

Vincenzo Contursi

Medico di medicina generale, Bari
Responsabile Nazionale
Dipartimento di Cardiologia AIMEF

Lo statement dell'American Heart Association sull'ipertensione arteriosa resistente pone all'attenzione del medico di medicina generale una serie di importanti riflessioni e consigli, da tradurre nella comune pratica clinica quotidiana, sulla gestione di questa tipologia di pazienti

L'ipertensione arteriosa resistente (IR) è un problema clinico di riscontro più frequente di quanto si possa pensare, sia nella pratica ambulatoriale del medico di famiglia sia da parte dello specialista. L'articolo che segue fa riferimento allo statement dell'American Heart Association dove si afferma che si tratta di una sindrome non rara, che coinvolge circa il 20-30% dei partecipanti agli studi clinici controllati (*Hypertension 2008; 51: 1403-19*).

Definizione

L'ipertensione arteriosa resistente è definita come una condizione clinica caratterizzata da una pressione arteriosa costantemente al di sopra dei valori standard a dispetto del concomitante uso di almeno tre agenti antipertensivi di differenti classi, dei quali almeno uno è un diuretico e tutti gli agenti utilizzati devono es-

sere prescritti/assunti alle dosi terapeutiche ottimali.

Allo stesso modo, viene considerata "resistente" l'ipertensione arteriosa controllata dalla terapia, ma che richiede l'associazione di quattro o più farmaci, tutti usati al loro dosaggio ottimale (*figura 1*).

L'IR così definita consente di identificare due sottogruppi di pazienti:

- pazienti ad alto rischio di avere cause reversibili di ipertensione arteriosa (ipertensione secondaria);
- pazienti che, a causa di livelli persistentemente elevati di pressione arteriosa, possono beneficiare di una speciale considerazione e aggressività diagnostica e terapeutica.

Prevalenza

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa resistente non è conosciuta, in quanto non specificatamente studiata.

Tuttavia, studi trasversali osservazionali e di outcome suggeriscono che è una condizione clinica abbastanza comune. In particolare, recenti analisi eseguite sui partecipanti ad alcuni tra i più importanti studi prospettici condotti su pazienti ipertesi, tra i quali il National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), il Framingham Heart Study, l'Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) hanno evidenziato che:

- la percentuale di pazienti trattati che non è a target pressorio risulta essere sempre elevata (anche oltre il 50%);
- tale percentuale tende ad aumentare nei pazienti anziani, diabetici e con malattia renale cronica;¹⁻⁵
- con il progressivo invecchiamento e aumento di peso della popolazione, in associazione all'incremento di incidenza del diabete e della malattia renale cronica, la prevalenza della IR tende ad aumentare con il passare degli anni.

Prognosi

La prognosi dei pazienti con IR, comparata con i pazienti con ipertensione arteriosa controllata, non è stata specificatamente valutata.

Presumibilmente la prognosi è peggiore, così come nei pazienti con una lunga storia di ipertensione non controllata, aggravata dalla frequente concomitanza di fattori di rischio come il diabete, la sleep apnea, l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), la malattia renale cronica

Figura 1

Definizione di ipertensione resistente

L'ipertensione arteriosa resistente è un problema di comune riscontro sia da parte del medico di famiglia che dello specialista

DEFINIZIONE

Pressione arteriosa che rimane al di sopra dei valori standard a dispetto del concomitante uso di 3 differenti agenti antipertensivi

Pressione arteriosa che risulta sotto i valori standard ma con l'uso concomitante di 4 o più agenti antipertensivi

Ipertensione non controllata non è sinonimo di ipertensione resistente

(MRC). Il grado con cui il rischio cardiovascolare è ridotto con il trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente è sconosciuto.

I benefici del trattamento sono comunque sostanziali, come suggerito da studi di outcome e dai primi studi del *Veterans Administration*, che hanno dimostrato il 96% di riduzione di eventi cardiovascolari dopo i 18 mesi di uso di un regime terapeutico con tre farmaci confrontato con placebo in pazienti con ipertensione arteriosa severa (PAD>115<129 mmHg).⁶ Quanti di questi benefici avvengano con il successo del trattamento della IR non è noto.

■ Caratteristiche dei pazienti

I più importanti fattori di rischio predittivi di IR sono i seguenti:

- età anziana;
- elevati valori pressori di base;
- obesità;
- eccesso di sale nella dieta;
- malattia renale cronica;
- diabete;
- ipertrofia ventricolare sinistra;
- razza nera;
- sesso femminile.

Nell'analisi dei dati del Framingham Heart Study l'età anziana (>75 anni) è il più forte predittore di insufficiente controllo della pressione arteriosa.² In aggiunta, valori più alti della PAS di base sono associati a un rischio aumentato di non raggiungere mai il target pressorio.⁷

La pressione arteriosa sistolica (PAS) resta incontrollata più spesso rispetto alla pressione diastolica (PAD), e tale disparità della PAS verso la PAD peggiora con l'aumento dell'età.²⁻⁵

Nell'ALLHAT, l'età anziana, PAS di base elevata, IVS e obesità sono tutti fattori predittivi di resistenza al trattamento, richiedendo l'uso di due o più farmaci antipertensivi.⁵

Rispetto al controllo della PAD, il più forte fattore predittivo negativo è l'obesità, con la PA controllata meno che in un terzo dei pazienti sovrappeso/obesi rispetto agli ipertesi normopeso (BMI <25 kg/m²).

Inoltre, forti fattori predittivi di resistenza al trattamento sono la presenza di MRC, definita da una creatinina

sierica >1.5 mg/dl, e il diabete. Gli effetti parafisiologici attribuiti all'insulino-resistenza che potrebbero contribuire al peggioramento dell'ipertensione arteriosa includono l'aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico, la proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete vasale e l'aumentata ritenzione di sodio.

■ Genetica/farmacogenetica

È ragionevole supporre che, così come per l'ipertensione arteriosa nella popolazione generale, l'IR rappresenti un fenotipo estremo e che i fattori genetici possano giocare un ruolo più importante rispetto alla popolazione generale di ipertesi. Tuttavia, gli studi genetici in questo sottogruppo di pazienti sono ancora più limitati.

■ Pseudoresistenza

Ipertensione non controllata non è sinonimo di IR. Viene definita "pseudoresistenza" una condizione in cui il riscontro di valori pressori elevati è da attribuire a:

- errori di misurazione della PA;
- scarsa aderenza alla terapia;
- effetto "camice bianco";
- inadeguato regime terapeutico.

➤ Tecniche di misurazione pressoria

La misurazione inaccurata della pressione arteriosa (PA) può simulare un'ipertensione arteriosa resistente.

I due più comuni errori di misurazione della PA che conducono spesso a rilevazioni pressorie erroneamente elevate⁸ sono:

- non far riposare il paziente in posizione supina prima della misurazione;
- l'uso di cuffie dello sfingomanometro troppo piccole.

➤ Scarsa aderenza

Per ritenere che un regime terapeutico abbia fallito, bisogna essere certi che sia stato assunto correttamente. Questa distinzione è clinicamente importante, poiché i pazienti con insufficiente controllo dell'ipertensione dovuta a una scarsa aderenza non vanno sottoposti a controlli e manipolazioni della terapia, a cui invece vanno sottoposti i pazienti con reale resistenza al trattamento. L'insufficiente controllo va quindi distinto dalla resistenza al trattamento.

La scarsa aderenza alla terapia antiipertensiva è la maggior causa di insufficiente controllo pressorio.⁹ Analisi retrospettive indicano che circa il 40% dei pazienti con recente diagnosi di IA interrompe la terapia durante il primo anno di trattamento.^{10,11}

➤ Effetto camice bianco

Si definisce "effetto camice bianco" una condizione in cui i valori di pressione arteriosa misurati in ambulatorio appaiono costantemente più alti rispetto all'automisurazione dei valori pressori a domicilio e/o ai valori del monitoraggio delle 24 ore (ABPM).

Vantaggi del monitoraggio pressorio delle 24 ore (ABPM)

- Fornisce molteplici misurazioni (50-100/die)
- Disegna un profilo pressorio al di fuori dell'ambiente medico riproducibile e confrontabile nel tempo nel follow-up del paziente iperteso
- Mostra il comportamento della PA nelle 24 ore e durante le normali attività quotidiane
- Consente di verificare l'efficacia della terapia antiipertensiva nell'arco delle 24 ore e permette una prescrizione più razionale dei farmaci
- Consente di identificare i pazienti nei quali la PA non diminuisce fisiologicamente durante le ore notturne (non dippers)
- Permette di identificare alcuni quadri specifici di comportamento della PA rilevanti ai fini del trattamento farmacologico: ipertensione sistolica isolata, ipertensione da camice bianco, ipertensione mascherata, ipotensione, dipping/non dipping
- Numerosi studi longitudinali hanno dimostrato negli ultimi anni la superiorità dell'ABPM rispetto al monitoraggio convenzionale nel predire la mortalità cardiovascolare, l'incidenza di eventi cardiovascolari, la comparsa del danno d'organo

Gli studi indicano che un significativo effetto "camice bianco" è comune sia nei pazienti con IR che nella più generale popolazione di ipertesi, con una prevalenza del 20-30%.^{12,13}

Inoltre, così come in generale nei pazienti ipertesi, i pazienti con IR sulla base di un effetto camice bianco, manifestano meno danni d'organo e sembrano essere a minore rischio cardiovascolare comparati con i pazienti con ipertensione persistente all'ABPM.¹⁴⁻¹⁶

■ Stile di vita

I fattori riguardanti lo stile di vita più frequentemente correlati a una IR sono l'obesità, l'assunzione di sale con la dieta, il consumo di alcol.

➤ **Obesità**

L'obesità è frequentemente associata a:

- ipertensione arteriosa più severa;
 - necessità di un incremento del numero di farmaci;
 - aumentata probabilità di non ottenere mai il controllo della PA.^{5,17}
- Di conseguenza, l'obesità è una caratteristica comune dei pazienti con IR.

I meccanismi dell'ipertensione obesity-induced sono complessi e non interamente chiariti, ma includono riduzione della escrezione di sodio, aumento della attività del sistema nervoso simpatico, attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.¹⁸

➤ **Apporto di sodio con la dieta**

È stato specificatamente documentato come un eccesso di sale con la dieta sia comune nei pazienti con ipertensione arteriosa resistente.

Un eccesso di assunzione di sodio con la dieta contribuisce allo sviluppo della IR attraverso:

- un aumento diretto della pressione arteriosa;
- contrastando l'effetto ipotensivo dei farmaci antipertensivi.¹⁹⁻²¹

Questi effetti tendono a essere più pronunciati nei pazienti sodio-sensibili, che includono gli anziani,

ni, gli afro-americani e, in particolare, i pazienti con malattia renale cronica.²²

➤ **Consumo di alcol**

L'abnorme assunzione di alcol è associata sia a un aumentato rischio di ipertensione che a una resistenza al trattamento.²³⁻²⁵

■ **Ipertensione da farmaci**

Le classi di farmaci la cui assunzione può aumentare la pressione arteriosa e contribuire alla resistenza al trattamento sono i seguenti:

- analgesici non narcotici;
- antinfiammatori non steroidei, incluso l'acido acetilsalicilico;
- antinfiammatori inibitori selettivi della COX-2;
- agenti simpaticomimetici (decongestionanti, dimagranti, cocaina e derivati);
- stimolanti anfetaminici;
- contraccettivi orali;
- ciclosporina;
- eritropoietina;
- composti a base di erbe (*Ephedra*); liquirizia naturale.

Gli effetti di questi agenti possono tuttavia essere facilmente individuati, considerato comunque che molte persone manifestano lievi o nessun effetto, mentre altri soggetti vanno incontro a un severo rialzo dei valori pressori.²⁶⁻³⁷

■ **Ipertensione secondaria**

Le cause di ipertensione secondaria sono comuni nei pazienti con ipertensione resistente, anche se la reale prevalenza non è conosciuta. Possono essere distinte in due gruppi, in base alla maggiore o minore frequenza con cui si manifestano nei pazienti con IR.

■ **Comuni**

- apnea notturna ostruttiva;
- malattia renale cronica;
- iperaldosteronismo primario;
- stenosi dell'arteria renale.

■ **Non comuni**

- feocromocitoma;
- sindrome di Cushing;
- iperparatiroidismo;
- coartazione aortica;
- tumore intracranico.

➤ **Apnea notturna ostruttiva**

L'apnea notturna ostruttiva non trattata è fortemente associata con l'ipertensione arteriosa resistente ed è un fattore predittivo di sviluppo della stessa nelle persone normotese.^{38,39} Inoltre, la sleep apnea è particolarmente comune nei pazienti con IR,⁴⁰ oltre a essere più comune e severa negli uomini.^{41,42} Il meccanismo grazie al quale la sleep apnea contribuisce allo sviluppo dell'IA è a tutt'oggi non del tutto chiarito. È ben descritto come l'ipossiemia intermittente e l'aumento delle resistenze nelle alte vie respiratorie induca un incremento dell'attività del sistema nervoso simpatico^{43,44} con conseguente aumento della pressione arteriosa attraverso un aumento della gittata cardiaca, delle resistenze periferiche e della ritenzione idrosalina. In più si registra una riduzione della biodisponibilità di ossido nitrico.^{45,46}

➤ **Malattia renale cronica**

La MRC è sia causa sia complicanza comune di una ipertensione mal controllata.^{47,48}

Lo studio NHANES indica che il 3% della popolazione generale presenta livelli aumentati di creatinina, al di sopra di 1.6 mg/dl, e che il 75% di questa popolazione risulta essere in trattamento per IA.⁴⁹

La resistenza al trattamento nei pazienti con malattia renale cronica è indubbiamente correlata in gran parte all'aumentata ritenzione idrosalina con conseguente espansione del volume intravascolare.

➤ **Iperaldosteronismo primario**

L'iperaldosteronismo primario è molto più comune di quanto ritenuto in passato, con una prevalenza segnalata nella popolazione generale ipertesa del 6.1%,⁵⁰ una prevalenza del 13% nei pazienti con ipertensione severa (>180/110 mmHg), e una prevalenza di circa il 20% nei pazienti con IR.⁵¹⁻⁵³

Sia nella popolazione generale sia nei pazienti con IR, non è stato identificato lo stimolo all'eccesso di produzione di aldosterone.

Nell'obesità è stata ben descritta un'attivazione generalizzata del sistema renina-angiotensina-aldosterone, e alcuni studi suggeriscono che gli adipociti potrebbero rilasciare fattori secretagoghi che stimolano il rilascio di aldosterone indipendentemente dalla angiotensina.⁵⁴⁻⁵⁶ Inoltre, da risultati preliminari nei pazienti con IR, l'eccesso di aldosterone risulta correlato alla sleep apnea.⁵⁷

Tutti questi studi, benché non chiariscano del tutto i rapporti causa-effetto, suggeriscono che un'aumentata incidenza di iperaldosteronismo è certamente correlata alla aumentata incidenza di obesità.

È importante sottolineare come, sia in questo come in altri studi, i livelli di potassio sierico risultavano raramente bassi nei pazienti in cui veniva confermata la diagnosi di iperaldosteronismo, suggerendo che l'ipokaliemia è una manifestazione tardiva rispetto allo sviluppo dell'ipertensione arteriosa.

► Stenosi dell'arteria renale

Il 20% dei pazienti ipertesi sottoposti a cateterismo cardiaco presenta una stenosi mono o bilaterale delle arterie renali, con un grado di ostruzione >70%.⁵⁸ Studi sull'IR rivelano una alta prevalenza di malattia nefrovascolare non diagnosticata, in particolare nei pazienti anziani.⁵⁹⁻⁶⁰ Oltre il 90% di queste stenosi delle arterie renali sono di origine aterosclerotica,⁶¹ mentre meno del 10% delle lesioni nefrovascolari sono di eziologia fibromuscolare, che colpisce solitamente donne di età inferiore a 50 anni.

► Feocromocitoma

Il feocromocitoma rappresenta una piccola ma importante frazione delle cause secondarie di ipertensione arteriosa resistente. La prevalenza di feocromocitoma è dello 0.1-0.6% degli ipertesi nella popolazione generale ambulatoriale, mentre l'esatta prevalenza di feocromocitoma come causa di IR non è conosciuta.^{63,63}

La diagnosi di feocromocitoma dovrebbe essere ricercata in quei pa-

zienti ipertesi con una combinazione di cefalea, palpitazioni e sudorazione, che tipicamente si accompagnano a un episodio di vampata di calore, con una specificità diagnostica del 90%.⁶⁴

Il migliore test di screening per il feocromocitoma è rappresentato dal dosaggio delle metanefrine libere plasmatiche (normetanefrina e metanefrina), con una sensibilità del 99% e una specificità dell'89%.⁶⁴

► Sindrome di Cushing

L'ipertensione arteriosa resistente è presente nel 70-90% dei pazienti con sindrome di Cushing.⁶⁵

Benché il meccanismo più importante nella sindrome di Cushing sia l'iperstimolazione da parte del cortisolo dei recettori non selettivi dei mineralcorticoidi,⁶⁶ altri fattori come la sleep apnea e l'insulino-resistenza sono i maggiori fattori di rischio per IA in questa malattia,^{67,68} comunque caratterizzata da un elevato rischio cardiovascolare per la frequente associazione con i maggiori fattori di rischio quali diabete mellito, sindrome metabolica, sleep apnea, obesità e dislipidemia.⁶⁹

Gli abituali agenti antipertensivi utilizzati nel trattamento dell'IA primaria (inibitori del SRA, calcio-antagonisti, antiadrenergici, diuretici) possono non essere efficaci nell'abbassare la pressione arteriosa in questi pazienti, a causa del meccanismo patogenetico alla base dell'ipertensione arteriosa resistente, che coinvolge l'attivazione dei recettori mineralcorticoidi.⁶⁸ La terapia chirurgica, con l'escissione del tumore e l'uso di antialdosteronici (spironolattone, eplerenone) rappresentano le terapie di elezione.⁶⁸

■ Valutazione e trattamento

La valutazione del paziente con ipertensione arteriosa resistente deve quindi essere innanzitutto indirizzata a confermare la reale resistenza al trattamento, all'identificazione delle cause che contribuiscono alla resistenza al tratta-

mento, incluse le cause di ipertensione secondaria, e alla documentazione del danno d'organo:

- valutare la reale aderenza al trattamento;
- escludere una pseudoresistenza e/o effetto camice bianco;
- identificare e modificare i fattori legati allo stile di vita;
- verificare l'interferenza di farmaci;
- eseguire uno screening per ipertensione secondaria;
- ricercare il danno d'organo;
- ottimizzare il trattamento farmacologico;
- inviare allo specialista.

In quei pazienti con valori pressori controllati grazie all'uso di 4 o più farmaci antipertensivi, vanno comunque ricercate le possibili cause di ipertensione secondaria e va attuato un programma di controllo più serrato dell'evoluzione della malattia ipertensiva/aterosclerotica attraverso un attento monitoraggio del danno d'organo e del rischio cardiovascolare.

► Trattamento non farmacologico

Le raccomandazioni per il trattamento non farmacologico del paziente con IR non differiscono dai principi generali applicati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e del rischio cardiovascolare, fatta eccezione per la specifica terapia, anche chirurgica, indicata in alcune forme di ipertensione secondaria:⁷⁰

- perdita di peso;
- dieta iposodica;
- riduzione dell'assunzione di alcol;
- attività fisica;
- dieta ad alto contenuto di fibre e ipolipidica;
- trattamento delle cause secondarie di ipertensione.

► Trattamento farmacologico

Le raccomandazioni per il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa resistente rimangono largamente empiriche, basate sull'associazione di tre o quattro farmaci antipertensivi e sul trattamento dei fattori di rischio associati, per la mancanza di stu-

di specifici condotti su questa categoria di pazienti.

L'IR è in parte correlata a un uso insufficiente di terapia diuretica, considerato che i pazienti con IR presentano spesso un'espansione occultata del volume di liquidi.⁷¹

L'uso dei diuretici tiazidici long-acting si è dimostrata efficace in gran parte dei pazienti,⁷² tra questi il clortalidone si è mostrato di efficacia superiore all'idroclorotiazide nei pazienti con IR.^{4,73-75}

Nei pazienti con insufficienza renale cronica (clearance della creatinina <30 ml/min) sono necessari i diuretici dell'ansa. La furosemide, short acting, va somministrata almeno 2 volte/die al dì. Diuretici dell'ansa a più lunga emivita, per esempio torasemide, possono essere somministrati una sola volta/die.

La maggioranza degli studi clinici dimostra i benefici aggiuntivi ottenuti nel controllo dell'ipertensione arteriosa associando due farmaci appartenenti a differenti classi, in particolare utilizzando i diuretici tiazidici che migliorano, più di qualsiasi altra associazione che non li comprenda, il controllo della pressione arteriosa quando usati in associazione con la maggior parte delle altre classi di agenti antipertensivi.⁷⁶

Sono invece pochi i dati che confermano l'efficacia di specifiche associazioni di tre o più farmaci, per cui l'uso di tali associazioni rimane sostanzialmente empirico e basato sull'uso razionale di farmaci con differente meccanismo di azione. A questo riguardo, la tripla associazione più efficace e meglio tollerata^{77,78} appare quella tra le seguenti categorie di farmaci:

- ACE-inibitori o inibitori dell'angiotensina II (ARB);
- calcioantagonisti;
- diuretici tiazidici.

I farmaci betabloccanti e alfa-beta-bloccanti sono invece indicati in presenza di malattia coronarica e nello scompenso cardiaco cronico.⁷⁹

L'uso dei potenti vasodilatatori come l'idralazina e il minoxidil è stato abbandonato per i frequenti

e importanti effetti avversi.

Nei pazienti con IR diversi studi hanno dimostrato che l'uso di antialdosteronici (spironolattone, 12.5-50 mg/die) migliora significativamente il controllo dell'ipertensione arteriosa quando aggiunti a un regime terapeutico in associazione già in corso^{80,81} e la risposta ipotensiva non è predetta dal livello basale di aldosterone plasmatico o dalla attività reninica.

Anche l'amiloride è risultata essere efficace e ben tollerata al pari dello spironolattone.⁸²

Il rischio di iperkaliemia non è risultato essere frequente, ma richiede comunque un controllo frequente nei pazienti a più alto rischio quali gli anziani, i diabetici e i nefropatici o quando associati a un concomitante trattamento con ACE-inibitori, sartani o farmaci antinfiammatori.

BIBLIOGRAFIA

1. Hajjar J, Kotchen TA. *JAMA* 2003; 290: 199-206.
2. Lloyd-Jones DM et al. *Hypertension* 2000; 36: 594-9.
3. Peralta CA et al. *Hypertension* 2005; 45: 1119-24.
4. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
5. Cushman WC et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. *J Clin Hypertens* 2002; 4: 393-404.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *JAMA* 1967; 202: 1038-4.
7. Lloyd-Jones DM et al. *Hypertension* 2002; 40: 640-6.
8. Pickering TG et al. *Circulation* 2005; 111: 697-716.
9. Yiannakopoulou EC et al. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 243-9.
10. Caro JJ et al. *CMAJ* 1999; 160: 41-6.
11. Massaglia G et al. *J Hypertens* 2005; 23: 2093-2100.
12. Brown MA et al. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1263-9.
13. Hermida RC et al. *Hypertension* 2005; 46: 1053-9.
14. Pierdomenico SD et al. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1422-8.
15. Muxfeldt ES et al. *Blood Press Monit* 2003; 8: 18-5.
16. Redon J et al. *Hypertension* 1998; 31: 712-8.
17. Bramlage P et al. *Am J Hypertens* 2004; 17: 904-10.
18. Hall JE. *Hypertension* 2003; 41: 625-33.
19. He FJ, MacGregor GA. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2004; 3: CD004937.
20. Luft FC, Weinberger MH. *Hypertension* 1988; 11: 229-32.
21. Weinberger MH et al. *JAMA* 1988; 259: 2561-5.
22. Boudville N et al. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1300-5.
23. Wildman RP et al. *J Hypertens* 2005; 23: 737-43.
24. Henningsen NC et al. *Acta Med Scand* 1980; 207: 245-51.
25. Aguilera MT et al. *Hypertension* 1999; 33: 653-7.
26. Dedier J et al. *Hypertension* 2002; 40: 604-8.
27. Forman JP et al. *Hypertension* 2005; 46: 500-7.
28. Johnson AG et al. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
29. Radack KL et al. *Ann Intern Med* 1987; 107: 628-35.
30. Conlin PR et al. *Hypertension* 2000; 36: 461-5.
31. Whelton A et al. *Am J Cardiol* 2002; 90: 959-63.
32. White WB et al. *Hypertension* 2002; 39: 929-34.
33. Taneja I et al. *Hypertension* 2005; 45: 612-8.
34. Ernst E. *Ann Intern Med* 2002; 136: 42-53.
35. Mansoor GA. *Am J Hypertens* 2001; 14: 971-5.
36. Walker BR, Edwards CR. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 359-77.
37. Dellow EL et al. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 218-220.
38. Nieto FJ et al. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
39. Peppard PE et al. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
40. Logan AG et al. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-7.
41. Grote L et al. *J Hypertens* 2000; 18: 679-85.
42. Lavie P, Hoffstein V. *Sleep* 2001; 24: 721-5.
43. Somers VK et al. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-1904.
44. Grassi G et al. *Hypertension* 2005; 46: 321-5.
45. Lavie L et al. *J Mol Neurosci* 2003; 21: 57-63.
46. Duchna HW et al. *Sleep Breath* 2005; 9: 97-103.
47. Buckalew VM Jr et al. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811-21.
48. Klahr S et al. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-84.
49. Coresh J et al. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1207-16.
50. Mosso L et al. *Hypertension* 2003; 42: 161-5.
51. Fardella CE et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1863-7.
52. Gordon RD et al. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315-8.
53. Calhoun DA et al. *Hypertension* 2002; 40: 892-6.
54. Engeli S et al. *Hypertension* 2005; 45: 356-62.
55. Goodfriend TL et al. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67: 163-7.
56. Ehrhart-Bornstein M et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 14211-6.
57. Calhoun DA et al. *Chest* 2004; 125: 112-7.
58. Aqel RA et al. *J Hypertens* 2003; 21: 1157-62.
59. Anderson GH Jr et al. *J Hypertens* 1994; 12: 609-15.
60. Crowley JJ et al. *Am Heart J* 1998; 136: 913-8.
61. Safian RD et al. *N Engl J Med* 2001; 344: 431-42.
62. Amar L et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2110-16.
63. Sutton MG et al. *Mayo Clinic Proc* 1981; 56: 354-360.
64. Lenders JW et al. *Lancet* 2005; 366: 665-75.
65. Moneva MH et al. *Semin Nephrol* 2002; 22: 44-53.
66. Ferrari P. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 575-89.
67. McFarlane SI et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713-8.
68. Sacerdote A et al. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7: 212-8.
69. Faggiano A et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2527-33.
70. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105-87.
71. Taler SJ et al. *Hypertension* 2002; 39: 982-8.
72. Ernst ME et al. *Hypertension* 2006; 47: 352-8.
73. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
74. MRFT research Group. *Circulation* 1990; 82: 1616-28.
75. Sica DA. *Hypertension* 2006; 47: 321-2.
76. Materson BJ et al. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 791-6.
77. Saseen JJ et al. *Hypertension* 1996; 28: 109-14.
78. Stergiou GS et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 937-41.
79. Townsend RR et al. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 665-75.
80. Nishizaka MK et al. *Am J Hypertens* 2003; 16: 925-30.
81. Ouzan J et al. *Am J Hypertens* 2002; 15: 333-9.
82. Eide IK et al. *J Hypertens* 2004; 22: 2217-26.