

# È POSSIBILE PREVENIRE LO SVILUPPO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA?

*A. Bellis, B. Trimarco*

**Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi "Federico II", Napoli.**

## **Introduzione**

Debellare le malattie costituisce senz'altro un obiettivo primario della medicina, come dimostrato, ad esempio, dalla diffusione che hanno avuto le pratiche di vaccinazione. Il raggiungimento di tale scopo prevede, però, una piena conoscenza dell'eziologia della patologia in esame, mentre, purtroppo, per la malattia aterosclerotica, prima causa di morte nel mondo occidentale, non è stata ancora identificata una causa, ma si conoscono solo delle condizioni fisiologiche (età, sesso) o morbose che ne aumentano la velocità di progressione e, conseguentemente, la probabilità di sviluppare eventi. Queste ultime sono meglio conosciute come fattori di rischio cardiovascolare e, tra essi, l'ipertensione arteriosa è certamente la più diffusa e pericolosa.

La prima affermazione si fonda sui dati della prevalenza di ipertensione arteriosa nella popolazione civile adulta statunitense non ospedalizzata, riportati dal Third National Health and Nutrition Examination Survey del 1988-1991 (NHANES III) <sup>1</sup>, da cui emerge che il 24% dei soggetti adulti americani, pari a più di 43 milioni di persone, è affetto da malattia ipertensiva. Un ulteriore 12% (19 milioni di persone) presenta valori di pressione nell'ambito della "pre-ipertensione".

I tassi di prevalenza sono risultati un pò più elevati negli uomini che nelle donne, mostrandosi maggiori, per i primi, nei gruppi di età più giovane e, per le seconde, in quelli di età più avanzata.

La seconda affermazione è basata sull'osservazione che l'ipertensione arteriosa è anche tra le cause più frequenti di patologie, quali la cardiopatia ipertensiva e le nefropatie ipertensive che, pur non prevedendo necessariamente un coinvolgimento dell'aterosclerosi, determinano comunque una notevole incidenza sulla morbilità e mortalità della popolazione, specialmente nei pazienti più anziani <sup>2-5,20</sup>.

Si comprende facilmente, pertanto, l'interesse suscitato da una recente ricerca che sembra suggerire l'esistenza di un trattamento in grado di prevenire l'ipertensione arteriosa.

### **Studio TROPHY (TReatment Of Pre-HYpertension)**

Le linee-guida del Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII), pubblicate nel 2003, collocano tra gli individui con pressione arteriosa (PA) normale (<120 mmHg di PA sistolica e <80 mmHg di PA diastolica) e quelli con riscontro di valori pressori elevati (>140 mmHg di PA sistolica e >90 mmHg di PA diastolica), un terzo gruppo di soggetti, in una fase di malattia definita "pre-ipertensione". Questo termine è utilizzato per richiamare l'attenzione del paziente e del medico su livelli pressori non più sicuramente normali, anche se ancora non necessariamente patologici (120-139 mmHg di PA sistolica e 80-90 mmHg di PA diastolica).

Nel follow-up dello studio, il MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)<sup>21</sup>, coinvolgente uomini giovani e di mezza età, il 22.2% della coorte ha mostrato pressione arteriosa sistolica di 130-139 mmHg e diastolica di 85-89 mmHg. Quando confrontati con i membri della coorte con pressione sanguigna ottimale, gli individui di questo gruppo hanno presentato un rischio relativo (RR) aggiustato per età di 1.61 e 2.14 per eventi coronarici fatali ed ictus cerebrale, rispettivamente. La mortalità per cause cardiovascolari tra individui con pre-ipertensione è aumentata notevolmente dopo 16 anni di osservazione<sup>21</sup>.

Un intervento di successo in questa ampia popolazione potrebbe avere un effetto benefico sulla salute pubblica; ma le raccomandazioni sullo stile di vita, per il controllo della pressione sanguigna nei pazienti con pre-ipertensione, non hanno procurato alcun miglioramento sulla prognosi di questi soggetti<sup>22</sup>.

Lo studio TROPHY<sup>6</sup>, prima indagine multicentrica condotta con un bloccante dei recettori AT-1 dell'angiotensina II (ARB) nella pre-ipertensione, ha confrontato due gruppi di soggetti, assegnati casualmente a trattamento con placebo o con ARB, per verificare la capacità del trattamento con farmaco attivo di prevenire e/o ritardare la comparsa di nuovi casi di ipertensione conclamata. Si tratta di un trial multicentrico, randomizzato, che ha coinvolto circa 800 pazienti di età compresa tra i 35 ed i 65 anni, mai trattati farmacologicamente e che all'atto dell'arruolamento sono stati classificati come individui nel range normale-alto di pressione arteriosa, secondo le direttive del JNC-VI<sup>7</sup>. I soggetti, che hanno soddisfatto i criteri di inclusione nello studio, sono stati randomizzati ad un trattamento in doppio cieco con candesartan cilexetil (alla dose di 16 mg/die) o con placebo.

Lo studio è consistito in una fase della durata di due anni, in doppio cieco, placebo-controllata, che è stata seguita da un periodo di eguale durata in cui tutti i partecipanti hanno ricevuto placebo.

L'end-point principale dello studio era rappresentato dallo sviluppo di ipertensione clinica, definita come la prima comparsa di uno dei seguenti eventi: un valore medio di pressione sistolica di 140 mmHg (o più alto) o di pressione diastolica di 90 mmHg (o più alto), o entrambi, ad almeno tre visite durante i quattro anni di studio; un valore medio di pressione sistolica di

160 mmHg (o più alto) o di pressione diastolica di 100 mmHg (o più alto) ad almeno una visita durante i quattro anni di studio; il ritrovamento di un danno d'organo o di una qualunque altra ragione che giustificasse l'inizio della terapia farmacologica; un valore medio di pressione sistolica di 140 mmHg (o più alto) o di pressione diastolica di 90 mmHg (o più alto) alla visita finale (me-  
se 48).

Il numero di nuovi casi di ipertensione arteriosa è risultato ridotto nel gruppo in trattamento attivo sia a due ( $p < 0.001$ ) che a quattro anni ( $p < 0.001$ ). C'è stata una differenza assoluta del 26.8% tra i due gruppi ed una riduzione del rischio relativo del 66.3% nel gruppo ARB dopo due anni. Al quarto anno, due dopo l'interruzione del farmaco, è risultata una differenza assoluta del 9.8% tra i due gruppi ed una riduzione relativa nel rischio di nuova comparsa di ipertensione del 15.6% nei partecipanti del gruppo che ha ricevuto il farmaco attivo.

Il tempo medio per lo sviluppo di ipertensione è stato di 2.2 anni nel gruppo placebo e di 3.3 anni nel gruppo ARB.

Le curve di Kaplan-Meier per lo studio dell'end-point primario sono state significativamente differenti nel corso dei quattro anni ( $p < 0.001$ ). Dopo l'interruzione del farmaco nel gruppo ARB, l'incidenza di ipertensione è aumentata, ma le curve di Kaplan-Meier sono rimaste separate fino alla fine dello studio.

La pressione sanguigna si è ridotta, nel gruppo candesartan, più rapidamente che nel gruppo placebo nei primi due anni, ma al terzo anno, dopo l'interruzione della terapia, essa è incrementata più rapidamente nel gruppo randomizzato al trattamento attivo. Alla fine dello studio, la pressione sistolica è stata più bassa di 2 mmHg nel gruppo candesartan ( $p < 0.037$ ), quella diastolica di 1.1 mmHg ( $p = 0.073$ ), rispetto al gruppo placebo (Fig. 1).

Sulla base di questi risultati, nella discussione del lavoro, gli investigatori sono giunti alla conclusione che il trattamento farmacologico della "pre-ipertensione" con un ARB può prevenire o posporre lo sviluppo dell'ipertensione arteriosa conclamata.

In effetti, i benefici del trattamento medico con AT-1 bloccante sono abbastanza lampanti. Paragonando i risultati del TROPHY con quelli dei Trials of Hypertension Prevention<sup>23</sup>, unici studi di terapia comportamentale con una durata simile, si può osservare che la riduzione assoluta nell'incidenza di nuova comparsa di ipertensione, dopo due anni di terapia con ARB, è risultata del 26.8%, mentre solo l'8% dei pazienti, che hanno unicamente cambiato le proprie abitudini di vita, ha raggiunto un eguale traguardo.

Va certamente considerato che nello studio TROPHY è stato impiegato un farmaco che, di per sé, svolge un effetto anti-ipertensivo. È lecito, quindi, porsi l'interrogativo se il beneficio ottenuto con questo trattamento sia realmente dovuto alla capacità di impedire o ritardare lo sviluppo di ipertensione o piuttosto non sia spiegabile col fatto che l'azione ipotensiva del farmaco maschera l'avvenuto sviluppo di elevati valori pressori.

Questa seconda ipotesi sembra corroborata dalla veloce riduzione di questi ultimi (entro le 4-6 settimane dall'inizio della somministrazione dell'ARB) e dall'ancor più rapido incremento dei livelli tensivi osservato dopo la sospensione del farmaco, al termine dei primi due anni di trattamento, rispetto a quanto avvenuto nel gruppo placebo nella prima fase dello studio. Inoltre, la

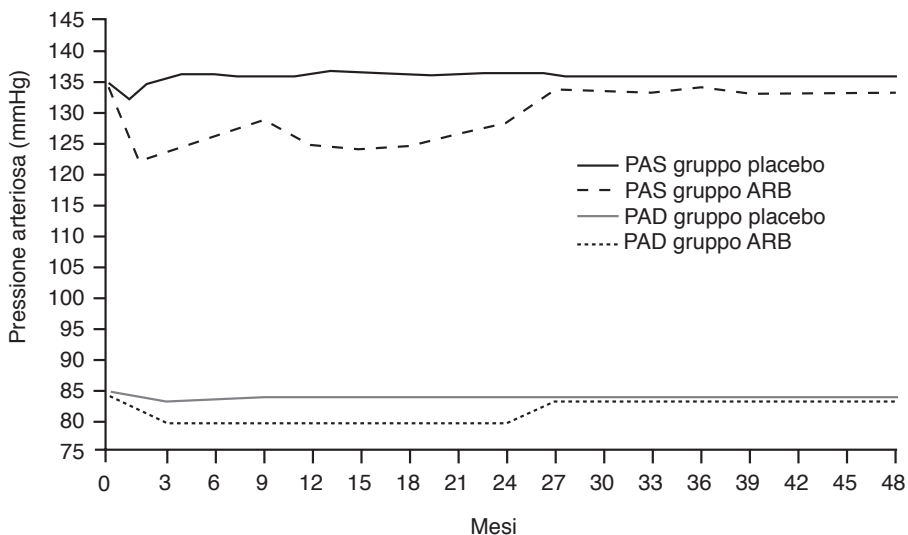


Fig. 1. Variazioni della pressione arteriosa nei due gruppi di studio.

La riga nera rappresenta i valori medi di PA sistolica (PAS) nel gruppo placebo; la linea tratteggiata nera indica i valori medi di PAS nel gruppo in trattamento con ARB.

La linea piena retinata rappresenta i valori medi di PA diastolica (PAD) nel gruppo placebo; la linea sottilmente tratteggiata indica i valori medi di PAD nel gruppo in trattamento con ARB (modificata da ref. 6).

maggior riduzione della nuova diagnosi di ipertensione, ottenuta mediante trattamento con ARB, a confronto di quella dimostrata dagli studi condotti soltanto con interventi igienico-dietetici, può essere giustificata tenendo conto del ruolo che il sistema renina-angiotensina (SRA) svolge nella progressione della malattia ipertensiva<sup>8-10</sup>. Paradigmatico, in questo senso, è il meccanismo della ipertrofia ventricolare, che prevede l'intervento del SRA nella mediazione dello sviluppo di questa complicanza in conseguenza di un aumentato carico pressorio. Infatti, da una parte è stato dimostrato che l'innalzamento della pressione induce un'aumentata espressione del RNA messaggero per l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) nel ventricolo sinistro, che va incontro ad ipertrofia, ma non in quello destro; dall'altra, che la somministrazione di farmaci modulanti il SRA è in grado di prevenire lo sviluppo di ipertrofia, anche quando utilizzati a dosi che non determinano riduzione della PA. Analoghe osservazioni sono state realizzate a livello del rene<sup>11</sup> e del cervello<sup>12</sup>.

Al di là di questo dubbio, si tratta di capire se il trattamento con farmaco attivo rappresenti una reale prevenzione dell'ipertensione o, piuttosto, non provochi un ritardo dello sviluppo della patologia.

È evidente che l'ipertensione arteriosa essenziale, che riunisce il 95% dei pazienti con livelli pressori elevati, non costituisce un'entità nosografica unica bensì un insieme di condizioni patologiche diverse con un denominatore comune: valori pressori al di sopra della norma. Questa eterogeneità dei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale è confermata anche dal fatto che l'insulino-resistenza in questa popolazione è più frequente che nei normotesi, ma

non interessa la loro totalità. Il gruppo di ipertesi più numeroso e più facilmente individuabile è quello dei cosiddetti “sodio-sensibili”, cioè quelli che presentano elevati valori pressori quando introducono una quantità di sodio normale o elevata con la dieta, mentre i livelli tensivi si riducono con una dieta iposodica. Questi pazienti sono quelli che più frequentemente presentano insulino-resistenza. Il meccanismo che determina l'aumento dei valori pressori in questi soggetti è stato individuato in un cattiva regolazione riflessa del tono vascolare, che non consente un equilibrio tra variazioni della portata cardiaca e quelle delle resistenze vascolari, con conseguente aumento della pressione arteriosa in presenza di un'espansione del volume plasmatico. Analogamente, l'insulino-resistenza dei pazienti ipertesi è mediata da una anomala risposta riflessa del sistema simpatico allo stimolo fisiologico costituito dall'iperinsulinemia. Infatti, in questi soggetti, l'aumento della concentrazione sistemica plasmatica di insulina, indotta dal clamp iperinsulinemico euglicemico, determina un incremento dello spillover di noradrenalina nell'avambraccio che è tre volte maggiore di quello riscontrato nei normotesi. Proprio questa anomala risposta neuro-ormonale è responsabile della ridotta sensibilità all'ormone ipoglicemizzante. Infatti, se essa viene prevenuta somministrando l'insulina direttamente nell'arteria brachiale, così da determinare iperinsulinemia nell'avambraccio, senza variazioni della concentrazione sistemica, si riduce l'attivazione simpatica sia nei normotesi che negli ipertesi e, contemporaneamente, non si riscontrano differenze nell'effetto metabolico dell'insulina.

Oggi conosciamo anche i meccanismi cellulari di questa interazione tra catecolamine ed insulina, in quanto è stato dimostrato<sup>13</sup> che la stimolazione prolungata del recettore  $\beta_2$  adrenergico è in grado di determinare la fosforilazione in treonina della subunità  $\beta$  del recettore insulinico, rendendolo indisponibile all'azione dell'ormone che, ordinariamente, lo attiva mediante la fosforilazione in tirosina. La controprova della responsabilità di questo fenomeno nella genesi della resistenza all'insulina dei pazienti ipertesi viene dall'osservazione che i farmaci antiipertensivi che riducono il tono simpatico migliorano l'insulino-resistenza dei pazienti ipertesi.

Analoghe considerazioni possono essere formulate per altre “complicanze” dell'ipertensione, portando alla conclusione che, se la correzione dei valori pressori viene ottenuta mediante interferenza con i meccanismi patogenetici, essa può comportare l'azzeramento del rischio cardiovascolare collegato all'ipertensione; viceversa, se viene ottenuta sfruttando meccanismi “sintomatici”, vale a dire correggendo esclusivamente i valori pressori indipendentemente dalla causa che ne ha prodotto l'aumento, allora la protezione riguarda soltanto il danno cosiddetto pressione-dipendente.

Questa conclusione, che potrebbe sembrare in contrasto con i risultati dei grandi trial di intervento farmacologico, i quali stentano a dimostrare differenze significative nella prognosi dei pazienti ipertesi sottoposti a diverso tipo di trattamento farmacologico, è ampiamente sostenuta dai risultati di uno studio, con oltre vent'anni di follow-up, di un ampio numero di pazienti ipertesi in cui il trattamento farmacologico ha indotto una completa normalizzazione dei valori pressori<sup>14</sup>. A dispetto del conseguimento del target terapeutico, i pazienti ipertesi continuano a dimostrare un outcome peggiore caratterizzato, in particolare, da un maggior numero di eventi cardiovascolari nella seconda decade del follow-up. Questa osservazione sottolinea, certamente, come il peso

patogeno degli elevati valori pressori sia quello più immediatamente definibile ed, infatti, la normalizzazione di livelli tensivi consente per i primi dieci anni una prognosi, nei pazienti ipertesi, uguale a quella dei normotesi. Nel lunghissimo termine, però, altri meccanismi patogeni riescono a far sentire la loro influenza negativa, determinando la divaricazione delle curve di sopravvivenza delle due popolazioni nello studio.

In questo senso, i risultati dello studio TROPHY non ci aiutano a causa della breve durata del follow-up, anche se il citato coinvolgimento del SRA nella progressione della malattia ipertensiva potrebbe consentire un certo ottimismo in tale direzione. Tuttavia, come riconosciuto dagli stessi autori, complessivamente lo studio TROPHY, più che fornire una strategia di prevenzione dell'ipertensione arteriosa, dimostra l'utilità di un trattamento particolarmente precoce di soggetti che hanno sviluppato già un aumento dei valori pressori. Si tratta, comunque, di valutare se sia opportuno, e soprattutto compatibile con le attuali limitazioni delle risorse economiche, il suggerimento di anticipare l'inizio del trattamento ad una fase in cui non sono presenti soltanto pazienti che svilupperanno l'ipertensione, come dimostrato dal fatto che nel gruppo placebo l'incidenza di nuova ipertensione non riguarda il 100% dei componenti.

La prevenzione della malattia ipertensiva è cosa ben diversa. Essa dovrebbe consistere nella correzione del meccanismo che, nel singolo paziente, determina lo sviluppo di una sindrome caratterizzata, tra gli altri sintomi, dall'aumento dei valori pressori.

Questo tipo di strategia è stato attuato in alcune forme di ipertensione sperimentale. Il primo esempio disponibile è quello dell'ipertensione sodio-sensibile del ratto Milano, in cui è stato dimostrato che la sostituzione del rene nell'animale prono a sviluppare l'ipertensione, con quello della cavia normotesa, consente di prevenire lo sviluppo dell'ipertensione. Naturalmente, questo tipo di considerazione non ha implicato un'immediata ricaduta clinica, non essendo proponibile il trapianto nefrologico come prevenzione di un eventuale sviluppo dell'ipertensione. Maggiore interesse hanno suscitato osservazioni più recenti dello stesso gruppo di ricerca, che indicano in un polimorfismo del gene che codifica per una proteina espressa anche nel rene, la alfa-adducina<sup>15</sup>, come possibile responsabile dello sviluppo di ipertensione, soprattutto quando questo aspetto genotipico si associa ad altre alterazioni, quali il polimorfismo per delezione del gene codificante per l'ACE<sup>16-18</sup>.

Più difficile appare la prevenzione dell'ipertensione nell'uomo, in quanto, come prima accennato, sembra verosimile ipotizzare che la causa primitiva della malattia possa essere diversa nei differenti gruppi di pazienti. Questa conclusione non è sostenuta soltanto dalla storia clinica, che dimostra differenze rilevanti di prognosi in presenza di corrispondenti valori pressori, ma anche da studi sperimentali che dimostrano, ad esempio, come una determinata alterazione del genotipo possa condizionare una maggiore probabilità di sviluppare ipertensione oppure, a parità di pressione, un maggior danno d'organo o, infine, reazioni avverse a determinati farmaci anti-ipertensivi.

## **Conclusioni**

In definitiva, lo studio TROPHY non sembra aver dimostrato una reale possibilità di prevenire l'ipertensione arteriosa, ma piuttosto, dal punto di vista

pratico, ha indicato che, nei soggetti ad alto rischio di sviluppare questa malattia, il realizzarsi di elevati valori pressori potrebbe avere conseguenze particolarmente dannose per la coesistenza di altre patologie. Alla luce di queste considerazioni, può essere efficace una strategia farmacologica di terapia preventiva anti-ipertensiva, che sia contemporaneamente in grado di interferire con il sistema neuro-ormonale coinvolto nella progressione del danno d'organo.

La suddetta osservazione deve spingere, attualmente, ad un approfondimento diagnostico sempre maggiore dell'ipertensione, al fine di individuare le diverse eziologie e, conseguentemente, la differente patogenesi alla base dell'incremento dei livelli tensivi.

In una prima fase più vicina ai nostri giorni, ciò può consentirci di concentrare il trattamento sui soggetti a più alto rischio di complicanze, evitando di dover trattare 800 pazienti/anno con ipertensione lieve per prevenire un unico evento cardiovascolare. In una fase successiva, è anche immaginabile che l'individuazione dei meccanismi possa permettere la loro correzione definitiva, realizzando la vera prevenzione dell'ipertensione arteriosa.

Tale scenario non deve essere considerato come frutto solo di fantasia o fantascienza, dal momento che esso è già stato realizzato con la terapia genica nell'animale da esperimento e l'estensione all'uomo di questo tipo di approccio non sembra richiedere tempi particolarmente lunghi.

Uno studio sperimentale, recentemente apparso su "Cell"<sup>19</sup>, ha dimostrato l'implicazione della glicoproteina ricca in cisteina emilina1 nella regolazione del tono vasale. Animali knock-out per il gene codificante tale proteina, presentano un aumento della PA, un incremento delle resistenze vascolari periferiche ed una ridotta dimensione dei vasi sanguigni. Tale fenomeno è spiegato dalla funzione di emilina1, la quale inibisce il pathway molecolare di TGF-beta, legandosi specificamente al suo precursore e prevenendone la trasformazione nella forma attiva (un importante fattore di crescita della matrice extra-cellulare), mediata da convertasi presenti nello spazio extra-cellulare. L'assenza di espressione di emilina1 impedisce la regolazione di TGF-beta, che è libera di esercitare i propri effetti negativi su tutto l'albero vascolare. La creazione di un animale con delezione di entrambi i geni (emilina1 e TGF-beta) ripristina la normalità dei valori pressori, sottolineando l'importanza di questo meccanismo nell'instaurarsi dell'ipertensione arteriosa.

In futuro, la possibilità di inibire la sintesi di TGF-beta nell'uomo potrebbe costituire un'interessante terapia dell'ipertensione arteriosa attraverso un meccanismo causale, realizzando una reale prevenzione della malattia ipertensiva.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al.* Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25(3):305-13
- 2) *Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group.* *Brit Med J* 1988; 297(6644):319-28
- 3) *Chalmers J, MacMahon S, Mancina G, et al.* 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hyperten-

- sion. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21(5-6):1009-60
- 4) *Collins R, Peto R, MacMahon S, et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335(8693):827-38
  - 5) *MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335(8692):765-74
  - 6) *Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al.* Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354(16):1685-97
  - 7) *Reed JW.* JNC-VI: a brief report. *Ethn Dis* 1998; 8(2):254-6
  - 8) *Duprez DA.* Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens* 2006; 24(6):983-91
  - 9) *Matsumura K, Fujii K, Oniki H, Oka M, Iida M.* Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19(1):13-8
  - 10) *Volpe M, Ruilope LM, McInnes GT, Waeber B, Weber MA.* Angiotensin-II receptor blockers: benefits beyond blood pressure reduction? *J Hum Hypertens* 2005; 19(5):331-9
  - 11) *Sica DA, Bakris GL.* Type 2 diabetes: RENAAL and IDNT--the emergence of new treatment options. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4 (1):52-7
  - 12) *Dahlof B.* Prospects for the prevention of stroke. *J Hypertens Suppl* 2006; 24(2):S3-9
  - 13) *Morisco C, Condorelli G, Trimarco V, et al.* Akt mediates the cross-talk between beta-adrenergic and insulin receptors in neonatal cardiomyocytes. *Circ Res* 2005; 96(2):180-8
  - 14) *Andersson OK, Almgren T, Persson B, Samuelsson O, Hedner T, Wilhelmsen L.* Survival in treated hypertension: follow up study after two decades. *Brit Med J* 1998; 317(7152):167-71
  - 15) *Bianchi G, Ferrari P, Staessen JA.* Adducin polymorphism: detection and impact on hypertension and related disorders. *Hypertension* 2005; 45(3):331-40
  - 16) *Merta M, Reiterova J, Stekrova J, et al.* Influence of the alpha-adducin and ACE gene polymorphism on the progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26(1):42-9
  - 17) *Barlassina C, Schork NJ, Manunta P, et al.* Synergistic effect of alpha-adducin and ACE genes causes blood pressure changes with body sodium and volume expansion. *Kidney Int* 2000; 57(3):1083-90
  - 18) *Clark CJ, Davies E, Anderson NH, et al.* Alpha-adducin and angiotensin I-converting enzyme polymorphisms in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 36(6):990-4
  - 19) *Zacchigna L, Vecchione C, Notte A, et al.* Emilin links TGF- $\beta$  maturation to blood pressure homeostasis. *Cell* 2006; 124:929-42
  - 20) *Bruce NG, Cook DG, Shaper AG, Thomson AG.* Geographical variations in blood pressure in British men and women. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(4):385-398
  - 21) *Neaton JD, Kuller L, Stamler J, Wentworth DN.* Impact of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular mortality. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. Vol. 1. New York, Raven Press, 1995;127-144
  - 22) *Qureshi AI, Suri MFK, Kirmani JF, Divani AA.* Prevalence and trends of prehypertension and hypertension in United States: National Health and Nutrition Examination Surveys 1976 to 2000. *Med Sci Monit* 2005; 11:CR 403-CR 409
  - 23) *The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group.* Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure: the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997; 157:657-667