

# NEL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO IL DIURETICO RECITA ANCORA IL RUOLO PRIMARIO?

*A. Bellis, D. Castaldo, F. Buono, B. Trimarco*

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

## **Introduzione**

È ben noto che i diuretici costituiscono una classe farmacologica importante per il trattamento dell'ipertensione arteriosa: basti pensare che la forma resistente alla terapia medica viene definita come una condizione in cui i valori pressori rimangono al di sopra dei limiti ottimali, nonostante l'assunzione di una triplice associazione farmacologica comprendente, necessariamente, un diuretico a dosaggio pieno <sup>1</sup>. Questa considerazione si fonda sui risultati di grandi studi clinici che hanno dimostrato prima l'efficacia anti-ipertensiva dei diuretici e, quindi, la loro "non inferiorità" rispetto ai farmaci anti-ipertensivi più moderni.

## **Trial di riduzione della pressione arteriosa**

Prima degli anni '90, epoca a cui si fanno risalire i primi studi "controllati", che hanno messo direttamente a confronto differenti regimi terapeutici, ci sono state tre decenni di trial che hanno paragonato un regime attivo di terapia con un placebo o, in casi minori, con la "usual care". In questo periodo, il farmaco preferenzialmente utilizzato è stato il diuretico tiazidico ed, in misura minore, il  $\beta$ -bloccante. Con poche eccezioni, questi studi, specialmente quelli con alto potere statistico e fondati su una terapia con tiazidico, hanno dimostrato un beneficio per la prognosi cardiovascolare <sup>2-4</sup>.

I benefici più consistenti, tra quelli riportati, sono stati osservati per la riduzione dell'ictus cerebri e lo scompenso cardiaco. I benefici per la malattia aterosclerotica coronarica sono stati, inizialmente, meno chiari e molti studiosi hanno commentato che tali risultati potessero essere legati ai potenziali effetti metabolici avversi che tali farmaci hanno dimostrato di possedere (su po-

tassio, glucosio e lipidi).

Successivamente, il Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) ha riportato che un regime basato su tiazidico (usando basse dosi di clortalidone) non solo ha ridotto l'ictus fatale e non fatale del 36%, ma anche la malattia coronarica del 27%<sup>4</sup>. In seguito allo studio SHEP, il trial Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) ha messo in risalto un calo, simile a quello degli studi precedenti, nell'incidenza di stroke e di tutti gli eventi cardiovascolari<sup>5</sup>.

Per quanto riguarda gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), molti studi hanno riportato che questi farmaci hanno ridotto morbilità e mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco e/o malattia coronarica. L'entità di tale riduzione è risultata, comunque, soltanto del 20% rispetto al 49% osservato nello studio SHEP<sup>6</sup>.

Questi trial più recenti hanno dato un valido supporto scientifico all'utilizzo di calcio-antagonisti ed ACE-inibitori come farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, come riportato nelle linee guida pubblicate dal JNC nel 1988, riguardanti la prevenzione, diagnosi, valutazione e trattamento di elevati livelli di pressione<sup>7</sup>. Comunque, sia il JNC-V che il JNC-VI hanno raccomandato i tiazidici ed i  $\beta$ -bloccanti come i farmaci di prima scelta "preferiti" per il trattamento anti-ipertensivo.

Nonostante le raccomandazioni del JNC ("il farmaco di prima scelta dovrebbe essere un diuretico tiazidico") ed il basso costo, tuttavia, l'uso dei diuretici e dei  $\beta$ -bloccanti per la terapia dell'ipertensione arteriosa si è ridotto drammaticamente dopo il triennio 1981-1983 fino ai primi anni '90<sup>8</sup>. Tale fenomeno può essere attribuito alle seguenti ragioni: (1) gli effetti metabolici di tali farmaci; (2) i risultati dei trial che hanno utilizzato dosaggi di tiazidici molto più alti di quelli attualmente previsti<sup>9</sup>; (3) il marketing più efficace dei nuovi farmaci, in parte basato sugli effetti da questi esplicitati su markers intermedi di vari processi patologici.

Agli occhi di molti studiosi, queste ragioni sono apparse, però, troppo deboli per poter giustificare una così ampia avversione nei confronti della terapia diuretica nei pazienti ipertesi. Per cui, nuovi e più ampi studi clinici randomizzati sono stati pensati ed attuati per confrontare i risultati ottenuti dalla terapia con diuretici e quelli ottenuti con la somministrazione di altri farmaci comunemente utilizzati nella cura dell'ipertensione arteriosa.

## **Studi INSIGHT, ALLHAT ed ANBP-2**

### ***Studio INSIGHT***

È stato il primo ampio trial a confrontare un regime anti-ipertensivo a base di diuretico (co-amilozide) con un trattamento fondato sull'utilizzo di un calcio-antagonista (nifedipina), analizzando la mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti ipertesi ad alto rischio<sup>10</sup>. Gli outcome primari sono stati rappresentati da morte, infarto del miocardio, SCC o stroke. Il calcio-antagonista non si è dimostrato superiore nella prevenzione della mortalità e morbilità cardiovascolare. Lo scompenso cardiaco congestizio (SCC) è stato più frequente nel braccio trattato con nifedipina.

### **Studio ALLHAT**

La principale forza di questo studio sta nei risultati ottenuti per gli outcome primari (mortalità coronarica ed infarto miocardico non fatale), il trattamento basato sul clortalidone è stato egualmente efficace a quello con amlodipina o lisinopril o doxazosina e, quando confrontato per end-point secondari, quali la prevenzione dell'ictus cerebrale, si è rivelato, addirittura, superiore a doxazosina e lisinopril. Tale terapia è risultata anche più efficace nella prevenzione della morbilità (ma non della mortalità) per SCC rispetto alle altre forme di trattamento <sup>11,12</sup>.

Sulla base di questi risultati, gli investigatori dello studio ALLHAT hanno raccomandato che i diuretici tiazidici venissero scelti come farmaco di prima scelta per l'iniziale terapia dell'ipertensione arteriosa e, poiché la maggior parte dei pazienti richiede l'utilizzo di più di un farmaco anti-ipertensivo, che i diuretici dovessero in generale entrare a far parte di qualunque trattamento anti-ipertensivo.

### **Studio ANBP-2**

Questo trial è stato l'unico altro ampio studio randomizzato, oltre l'ALLHAT, a confrontare un trattamento anti-ipertensivo con diuretico (idroclorotiazide) con un altro basato su ACE-inibitore (enalapril) <sup>13</sup>. Gli eventi cardiovascolari valutati sono stati quelli coronarici maggiori, l'ictus cerebrale e gli attacchi ischemici transitori, lo SCC, l'occlusione acuta di una qualunque arteria principale, la dissezione o la rottura di un aneurisma aortico. I risultati di tale studio non hanno evidenziato alcuna differenza significativa tra i due bracci di trattamento, per quanto attiene gli outcome presi in considerazione.

In base agli studi citati rimane, semmai, aperta la questione sull'utilizzo dei diuretici come "IL" farmaco di prima scelta, secondo quanto raccomandato dal Seventh Joint National Committee (JNC-7) Report <sup>1</sup>, o come "UNO" dei farmaci di prima scelta nella terapia dell'ipertensione arteriosa, sulla base delle linee guida della European Society of Hypertension-European Society of Cardiology (ESH-ESC) <sup>14</sup>. Tale diatriba nasce dalla differente interpretazione dei trial clinici controllati e, secondariamente, da considerazioni sul costo dei farmaci.

Le raccomandazioni del JNC-7 derivano dal fatto che i diuretici tiazidici hanno costituito la base del trattamento anti-ipertensivo nella maggior parte degli studi clinici sin qui condotti e che, in questi ultimi (INSIGHT, ALLHAT, ANBP-2 tra i più recenti), tali farmaci si sono dimostrati non inferiori a quelli più recentemente introdotti sul mercato (ACE-inibitori, calcio-antagonisti,  $\alpha$ -bloccanti) nel prevenire le complicanze cardiovascolari dell'ipertensione. Inoltre, i diuretici sono stati utili nell'ottenere un adeguato controllo pressorio, così come nel migliorare l'efficacia anti-ipertensiva di regimi pluri-farmacologici, e sono molecole molto affidabili. Non è, poi, trascurabile il fatto che i diuretici hanno un costo inferiore rispetto ad altri anti-ipertensivi, gravando meno, apparentemente a parità di risultati, sull'economia sanitaria.

D'altro canto, le linee guida europee sono più propense a favorire, in prima istanza, l'utilizzo di farmaci (ACE-inibitori e sartani su tutti) i quali interferiscano con i meccanismi molecolari (rimodellamento vascolare, stress ossidativo) che sottendono lo sviluppo dell'ipertensione arteriosa, individuando

nell'eliminazione delle cause patogenetiche l'unica strada per curare la malattia ipertensiva. Questa posizione culturale fonda sulla considerazione che la coesistenza nei pazienti ipertesi di alterazioni emodinamiche (aumento della pressione arteriosa), metaboliche (insulino-resistenza, diabete mellito tipo II, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia) e di altro tipo (aumentato stress ossidativo, etc.) deve spingere ad utilizzare farmaci che non solo riducono i valori pressori, ma soprattutto siano in grado di interferire con i meccanismi fisiopatologici che determinano tutte queste condizioni patologiche.

### **Terapia dell'ipertensione arteriosa oltre la riduzione pressoria**

L'ipertensione arteriosa è associata a numerose condizioni fisiopatologiche: queste includono l'ipertrofia ventricolare, la disfunzione endoteliale, la sindrome metabolica, lo stress ossidativo, uno stato pro-coagulante, l'infiammazione ed una predisposizione genetica ad eventi cardiovascolari. Perciò esiste una necessità reale di trovare molecole che vadano al di là della semplice riduzione dei valori pressori, garantendo anche altri vantaggi metabolici che si traducano in una prevenzione della malattia cardiovascolare.

In teoria, è possibile ipotizzare che farmaci anti-ipertensivi appartenenti a classi diverse possano avere effetti differenti sull'outcome cardiovascolare. Per esempio, le molecole che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) presentano effetti positivi sui fattori metabolici<sup>15,16</sup>, attività anti-trofica<sup>17</sup> e protezione della funzione endoteliale<sup>18</sup>. Questo potrebbe tradursi, per i pazienti ipertesi, in vantaggi che sono indipendenti dalla riduzione dei valori pressori.

Tuttavia, come abbiamo visto, i risultati degli studi clinici condotti negli ultimi anni sono stati contrastanti. Alcuni trial non hanno riportato alcuna differenza tra "nuovi" e "vecchi" farmaci anti-ipertensivi, riguardo agli effetti pressione-indipendenti<sup>10,18-23</sup> (INSIGHT<sup>10</sup>, ALLHAT<sup>11</sup>, ANBP-2<sup>13</sup>). Altri studi hanno, viceversa, dimostrato effetti favorevoli sugli outcome cardiovascolari con le classi più nuove di farmaci anti-ipertensivi (LIFE, ASCOT, HOPE)<sup>24-26</sup>.

La ragione di queste differenze va, probabilmente, ricercata nei metodi di selezione dei pazienti arruolati in questi trial e nella metodologia di analisi dei dati utilizzata.

Tutti i più recenti studi clinici che hanno analizzato l'efficacia di differenti terapie anti-ipertensive hanno valutato pazienti ad alto rischio con ipertensione complicata, i quali sono stati specificamente selezionati dal momento che presentano una più alta probabilità di morbilità e mortalità cardiovascolare. Ciò avviene perché non è etico utilizzare il placebo nel trattamento di pazienti con ipertensione e perché i regolamenti per la registrazione e validazione di un farmaco richiedono end-point "hard". Come risultato di questa situazione, gli studi si sono focalizzati su un confronto farmaco-farmaco, che potesse evidenziare differenze negli outcome dei pazienti di almeno il 15%-20%. L'utilizzo di pazienti ad alto rischio e di ampie popolazioni assicura che un alto numero di eventi cardiovascolari venga rilevato in un ragionevole periodo di follow-up in modo da consentire di ottenere utili informazioni circa la maggiore o minore appropriatezza di un dato comportamento terapeutico rispetto ad un altro.

In questo campione di individui (alto rischio cardiovascolare), la non superiorità di una particolare classe farmacologica, al di là della riduzione di pressione arteriosa, è supportata da alcune considerazioni:

1. studi clinici placebo-controllati hanno mostrato che il beneficio della terapia anti-ipertensiva con i diuretici, da soli o in associazione con i  $\beta$ -bloccanti, nel prevenire gli eventi cardiovascolari è simile a quella ottenuta con ACE-inibitori e calcio-antagonisti. Tale dato suggerisce che questo beneficio è dovuto alla riduzione di pressione arteriosa per sé <sup>27,28</sup>;
2. meta-analisi di trial clinici controllati indicano che la riduzione nella morbilità e mortalità cardiovascolare dipende dall'abbassamento dei valori di pressione arteriosa e che più ampie riduzioni nella pressione arteriosa producono maggiori risultati nella riduzione del rischio per eventi cardiovascolari maggiori <sup>28-30</sup>.

Queste valutazioni sono state ulteriormente confortate dai dati emersi nello studio VALUE <sup>31</sup>, i quali hanno indicato che un precoce ed ottimale controllo dei valori di pressione arteriosa (entro 6 mesi dall'inizio del trattamento farmacologico) può significativamente ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti ipertesi ad alto rischio.

In quest'ottica, i diuretici tiazidici potrebbero essere visti come farmaci efficienti, alla pari con le altre molecole con potere anti-ipertensivo. Per cui, la loro scelta preferenziale dovrebbe essere basata sui costi ed, in particolare, sulla differenza di costo con altri farmaci egualmente efficaci nel ridurre i valori di pressione arteriosa.

È doveroso tuttavia fare una precisazione. I citati studi ALLHAT e VALUE prendono in considerazione una popolazione di soggetti con età avanzata (65-85 anni) e ad elevato rischio cardiovascolare (aterosclerosi, diabete, fumo di sigaretta, familiarità positiva per patologie cardiovascolari, etc), nei quali, certamente, sono già entrate in gioco quelle componenti di rimodellamento vascolare e cardiaco, le quali determinano la riduzione della distensibilità arteriosa e miocardica con conseguente responsività minore per i farmaci agenti sulle resistenze vascolari (ACE-inibitori, sartani, calcio-antagonisti) e maggiore per quelli che influenzano la componente volume (diuretici).

Dunque, i dati estrapolati da pazienti anziani e ad alto rischio sono limitati nel valutare gli effetti non pressione-dipendenti delle terapie anti-ipertensive. La riduzione della pressione arteriosa nei pazienti anziani con ipertensione complicata ha un potente effetto sulla riduzione delle patologie cardiovascolari, mentre tale azione benefica appare meno marcata per i pazienti più giovani (Fig. 1).

Come risultato, mentre sembra abbastanza nitida l'importanza dell'effetto anti-ipertensivo dei diuretici nei soggetti di età avanzata, è difficile distinguere i benefici apportati dalle proprietà non propriamente anti-ipertensive di altri farmaci in questi individui. Viceversa, il paziente più giovane ed affetto da ipertensione non complicata può maggiormente giovare di molecole che abbiano, oltre a quello anti-ipertensivo, anche un potere anti-rimodellante sulle pareti vascolari e cardiache, in modo da prevenire il danno d'organo conclamato (il riferimento alla significativa riduzione di mortalità cardiovascolare, ictus cerebrale ed infarto del miocardio ottenuta nello studio ASCOT <sup>25</sup> appare, quantomai, scontato).

Un'eccezione a questo discorso va fatta per i pazienti di colore: infatti, la

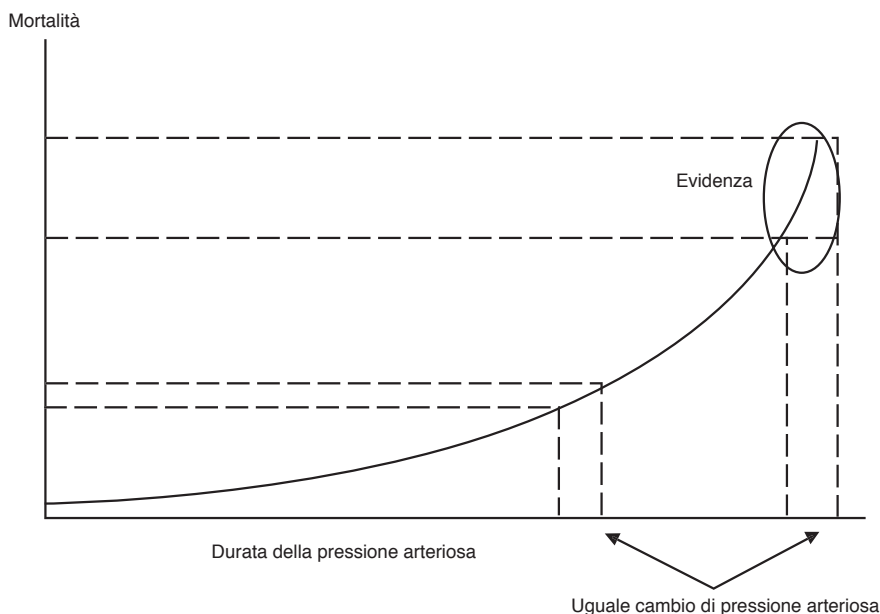


Fig. 1. Impatto della pressione arteriosa sulla mortalità cardiovascolare (mod. da Ref. 32).

superiorità del clortalidone è stata acclarata nella popolazione nera rispetto a quella bianca<sup>33</sup>. La spiegazione di tale risultato risiede nella congenita resistenza agli ACE-inibitori che la maggior parte di questi individui mostra.

Esaudita la doverosa parentesi sui criteri di selezione delle popolazioni oggetto di studio nei trial clinici con farmaci anti-ipertensivi, non possiamo esimerci dal fare un accenno all'importanza che l'analisi statistica dei dati riveste nella valutazione dei risultati che da questi trial emergono.

Lo studio ALLHAT ha concluso che i diuretici tiazidici rappresentano una adeguata terapia di prima scelta per l'ipertensione arteriosa<sup>34</sup>. Tuttavia, un'attenta disamina dei dati, in particolare di quelli che si riferiscono al confronto tra rischio relativo e rischio assoluto, suggerisce che i tiazidici potrebbero non essere il farmaco ideale per il management dei pazienti con ipertensione arteriosa<sup>35</sup>.

In tale trial, non si è riscontrata differenza tra i gruppi di trattamento per quanto attiene gli end-point primari di malattia coronarica fatale od infarto miocardico non-fatale: i tassi di incidenza a sei anni sono stati 11.3% ed 11.5%, rispettivamente. Gli investigatori hanno, inoltre, stabilito che, nonostante il clortalidone non differisca dall'amlodipina nella prevenzione di tutti gli eventi cardiovascolari, il diuretico risulta superiore al calcio-antagonista (circa 25%) nel prevenire lo SCC. Tuttavia, questa interpretazione dei dati è basata sul rischio relativo. Infatti, il rischio assoluto di sviluppare SCC ha mostrato una "forchetta" molto meno evidente (10.2% con amlodipina vs 7.7% con clortalidone).

Nonostante, poi, siano ben noti gli effetti negativi espliciti dai diuretici (soprattutto i tiazidici) sul metabolismo (colesterolo, glucosio, potassio), gli

studi ALLHAT hanno evidenziato che questi non sono significativamente alterati nel gruppo in trattamento con diuretico rispetto agli altri. In particolare, gli investigatori hanno concluso che l'insorgenza di nuovi casi di diabete mellito è innocua e che le differenze metaboliche tra i trattamenti non si traducono in un più alto tasso di eventi cardiovascolari avversi o di più elevata mortalità da tutte le cause nei pazienti trattati con clortalidone<sup>34</sup>. In realtà, il rischio assoluto, e non quello relativo, è stato utilizzato nell'interpretazione dei dati per comparsa di nuovi casi di diabete. L'incidenza di diabete a 4 anni tra i soggetti senza diabete iniziale è stata 11.6% con clortalidone, 9.8% con amlodipina ( $p < 0.04$  vs clortalidone) e 8.1% con lisinopril ( $p < 0.001$  vs clortalidone). Viceversa, quando espresso come differenza relativa, c'è stato un 43.2% in più nell'incidenza di nuovo diabete con clortalidone rispetto al lisinopril.

Queste considerazioni dimostrano come i bias legati alla scelta della popolazione di studio e l'analisi degli stessi dati possano fornire risultati totalmente diversi sullo stesso end-point, fornendo una visione distorta della realtà clinica.

Da quanto sin qui detto, appare chiaro come, al fine di una corretta impostazione terapeutica, non sia tanto importante considerare la malattia ipertensiva come entità nosologica, quanto prendere in considerazione le caratteristiche del paziente iperteso. La domanda, dunque, che dovremmo più correttamente porci a questo punto non è se "i diuretici recitano ancora un ruolo di primo piano nel trattamento del paziente iperteso", ma piuttosto "quando è più indicato utilizzare il diuretico rispetto ad altri farmaci nella cura del paziente con ipertensione arteriosa?".

La risoluzione di tale questione è complessa e non può prescindere da considerazioni di tipo epidemiologico e fisiopatologico, ma anche dalla valutazione degli effetti collaterali dei farmaci utilizzati e dai particolari profili genetici dei pazienti che li assumono.

### ***Considerazioni epidemiologiche e fisiopatologiche***

Ampi studi epidemiologici hanno dimostrato che il I stadio di ipertensione arteriosa è il più prevalente ed è gravato dal più alto tasso di mortalità. In particolare, questo dato è emerso da uomini arruolati per il Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)<sup>36</sup>.

Nonostante il rischio assoluto di morte per malattia coronarica aumenti al crescere dei valori di pressione arteriosa, circa il 70% delle morti per malattia coronarica colpisce pazienti in stadio I di malattia ipertensiva. Si tratta di pazienti con bassa età media, per i quali è previsto un lungo periodo temporale di assunzione di farmaci anti-ipertensivi. Per cui, in questi casi, vanno attentamente valutati eventuali effetti secondari prodotti dai farmaci; in particolare, vanno tenuti presenti quelli metabolici esplicitati dai diuretici, che restano le molecole di prima scelta secondo le linee guida del JNC-VII.

Il Tecumseh Blood Pressure Study ha mostrato che l'ipertensione arteriosa "borderline" (ovvero i livelli di pressione arteriosa compresi tra quelli "normali" e quelli francamente "ipertensivi") è associata con progressivi ed esponenziali aumenti di pressione arteriosa nel corso degli anni<sup>37</sup>. Inoltre, gli individui affetti da ipertensione arteriosa "borderline" erano significativamente più colpiti dalla sindrome metabolica, rispetto ai soggetti normotesi di controllo.

Nei pazienti senza trattamento farmacologico, la pressione arteriosa è au-



mentata progressivamente. Il meccanismo di questa accelerazione coinvolge lo sviluppo di ipertrofia vascolare, disfunzione endoteliale ed infiammazione<sup>38-39</sup>. L'attivazione del SRAA e l'iperattività adrenergica aggravano ulteriormente questo processo<sup>40</sup>.

Lo studio MRFIT ha mostrato che, analogamente ai livelli di pressione arteriosa, anche la mortalità per patologia coronarica è aumentata esponenzialmente negli individui non trattati<sup>36</sup>. Nello specifico, è stata osservata una differenza molto lieve nella mortalità per patologia coronarica dopo 5 anni. A 10 anni, i tassi di malattia coronarica sono stati di 2.1% nel gruppo di ipertesi e 0.7% nei normotesi; la forchetta si è ulteriormente allargata a 15 anni (4.1% vs 1.4%).

Gli incrementi esponenziali dei valori di pressione arteriosa e del rischio di malattia coronarica inducono a pensare che esistano differenze consistenti nella fisiopatologia e nel trattamento ottimale dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa in stadio I rispetto a quelli con ipertensione complicata da danno d'organo. Per cui, non è corretto effettuare uno stretto parallelo tra i risultati derivanti dagli studi effettuati su pazienti ad alto rischio cardiovascolare e quelli con una fase ancora iniziale di malattia ipertensiva.

I pazienti ad alto rischio hanno una malattia vascolare avanzata, frequentemente non reversibile, in cui la pressione intravascolare è certamente l'elemento più importante nella determinazione degli eventi vascolari maggiori. Per tale ragione, nei pazienti ad alto rischio anche piccole riduzioni di pressione arteriosa modificano sensibilmente la morbilità e la mortalità.

Da ciò deriva che, mentre per i pazienti con malattia vascolare conclamata l'obiettivo resta quello di ritardare la comparsa di eventi vascolari (prevenzione secondaria), per quelli con ipertensione in I stadio che hanno solo effetti minori, diventa più importante la prevenzione del danno vascolare, ancora non presente (prevenzione primaria).

A tal proposito, un recente trial clinico (Trial of Preventing Hypertension, TROPHY Study) ha dimostrato che il precoce trattamento di individui con pre-ipertensione (un termine alternativo utilizzato per identificare l'ipertensione borderline) può prevenire lo sviluppo dell'ipertensione clinica<sup>41</sup>. In questo studio, la terapia con un bloccante dei recettori AT1 dell'angiotensina II (AngII) è stata in grado di ridurre l'incidenza di nuovi casi di ipertensione arteriosa conclamata in pazienti con pressione "normale alta" (dopo 2 anni di trattamento); per converso l'interruzione di tale terapia ha fatto in modo che i soggetti inizialmente protetti, perdessero quasi completamente il beneficio derivante dal trattamento precoce e manifestassero un incremento dei valori pressori, tali da giustificare una diagnosi di ipertensione conclamata (le curve di Kaplan-Meier sono rimaste, comunque, separate al termine dello studio tra il gruppo di controllo e quello che ha interrotto il trattamento, dimostrando che la terapia con sartano ha, in qualche modo, rallentato il processo di alterazione della funzione vascolare alla base degli alti livelli pressori).

I risultati dello studio TROPHY appaiono clinicamente importanti: l'ipertensione si è sviluppata nel 63% dei pazienti non trattati, mentre è stata rallentata dalla somministrazione di un farmaco che agisce sul rimodellamento vascolare e riducendo lo stress ossidativo di parete, senza intaccare il volume circolante. Un dato che è stato confermato anche dallo studio ONTARGET<sup>42</sup>, nel quale viene fatto rilevare che questo effetto protettivo è mediato dalle pro-



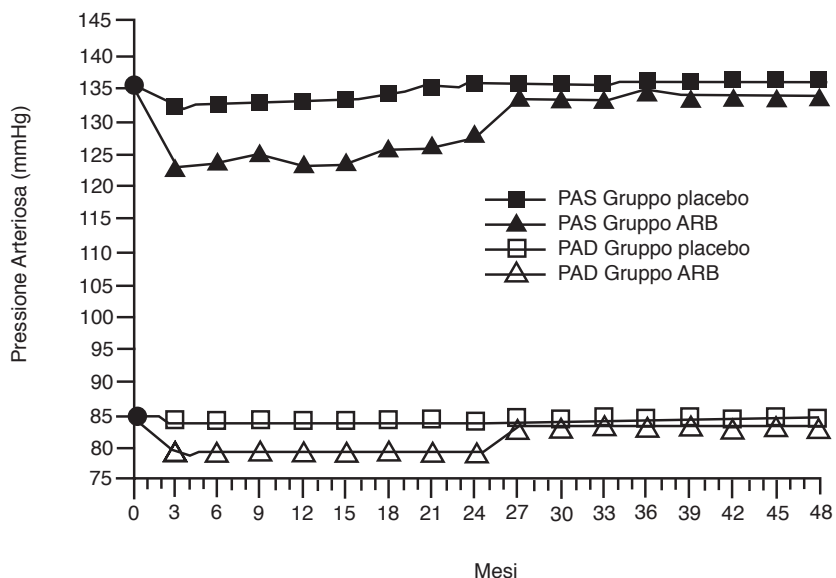


Fig. 2. Variazioni della pressione arteriosa sistolica e diastolica nei pazienti dello studio TROPHY (modificata da Ref. 41).

prietà anti-remodellamento esplicate da molecole interferenti con il SRAA (in questo caso, ramipril e telmisartan). Al contrario, gli studi clinici condotti sui pazienti già gravati da danno d'organo hanno dimostrato che questi si giovano di una terapia con diuretici, cioè di un trattamento che agisce sulla componente più determinante per la comparsa di nuovi eventi vascolari maggiori in questi pazienti: il volume plasmatico.

### *Effetti collaterali*

L'argomento riguardante gli effetti collaterali dei diuretici è tra i più dibattuti nella comunità scientifica. In particolare, si discute sugli effetti che queste molecole hanno nell'indurre l'attivazione del SRAA e l'induzione di intolleranza ai glucidi in pazienti non diabetici prima dell'inizio della terapia.

I diuretici stimolano la secrezione di renina mediante un duplice meccanismo: attivazione dei barocettori intrarenali ed incremento nel carico di sodio che perviene alla macula densa. Per quanto tale effetto possa sembrare di poco conto, è stato valutato che in molti pazienti ipertesi (circa il 50%) che hanno un "normale" profilo reninico, l'attività del SRAA è già inappropriatamente alta in relazione ai valori di pressione arteriosa e questo lo è ancora di più nel 20-25% dei soggetti che hanno un "alto" profilo reninico. Quindi in circa 3 pazienti su 4 con ipertensione essenziale, la secrezione di renina indotta dai diuretici esita in un aumento dei livelli circolanti di AngII e di aldosterone, che risultano alti.

Un eccesso di AngII e di aldosterone può essere dannoso, poiché, in aggiunta al loro ben noto potere vasocostrittivo e sodio-ritentivo, presenta un

elevato numero di altri effetti negativi. Questi includono il potenziamento del sistema nervoso simpatico <sup>43</sup>, sia centrale che periferico, la stimolazione trofica dei cardiomiociti e dei fibroblasti, che favorisce lo sviluppo dell'ipertrofia miocardica <sup>44</sup>, le multiple azioni, emodinamiche e non, che accelerano la progressione del danno renale <sup>45</sup>, l'abilità di aumentare la formazione di specie reattive dell'ossigeno nella parte vascolare <sup>46</sup> ed, infine, le diverse vie intracellulari che interferiscono con la funzione dell'insulina <sup>47</sup>.

È chiaro che non tutte queste azioni si realizzano in egual misura in ciascun individuo e che, dunque, è difficile stabilire quanto ciascuna di esse possa effettivamente arrecare un danno ai pazienti che assumono terapia diuretica. Tuttavia, nello storico studio di Alderman <sup>48</sup> è stato dimostrato che, a parità di altri fattori di rischio cardiovascolare, la presenza di un elevato profilo reninico costituisce di per sé stessa un aggravante per la prognosi del paziente iperteso, essendo aumentata la probabilità di sviluppare infarto del miocardio rispetto ai pazienti con basso profilo reninico.

Per quanto riguarda l'induzione dell'intolleranza glucidica nei pazienti in terapia con diuretici, essa ha rappresentato e rappresenta una chimera per il medico che approccia il trattamento anti-ipertensivo in un paziente non diabetico o con diabete già diagnosticato. Questo accade, nonostante, nel 2000, sia apparso un articolo edito dal New England Journal of Medicine <sup>49</sup>, in cui si afferma chiaramente che: «il rischio di nuovi casi di diabete non dovrebbe scoraggiare la prescrizione di diuretico nel paziente iperteso non diabetico».

Anche lo studio ALLHAT <sup>12</sup> ha dimostrato un aumento dei casi di diabete mellito in pazienti trattati con diuretico rispetto a quelli in terapia con lisinopril, tuttavia, non è ancora sufficientemente chiaro il meccanismo che induce tale condizione, in particolare se si tratta di un fenomeno permanente oppure legato ad un'alterazione del profilo elettrolitico indotto dal farmaco. I diuretici principalmente utilizzati nel paziente iperteso sono tiazidici; essi modificano l'equilibrio elettrolitico, favorendo il riassorbimento di sodio a discapito del potassio. Questa ipopotassiemia iatrogena altera il rilascio di insulina dal pancreas, mimando una condizione di alterato metabolismo glucidico. D'altro canto, in uno studio piuttosto recente eseguito su un'ampia corte di pazienti ipertesi, Verdecchia e coll. <sup>50</sup> hanno dimostrato che il trattamento farmacologico comprendeva un diuretico nel 53.5% dei soggetti che sviluppavano nuovi casi di diabete rispetto al 30.4% di quelli in cui il diabete non si sviluppava. Inoltre, dopo la correzione per molti fattori confondenti, il rischio relativo di andare incontro ad eventi cardiovascolari nel gruppo con nuovo diabete era aumentato rispetto ai pazienti che rimanevano persistentemente liberi da tale alterazione metabolica, in maniera simile a quella dei pazienti affetti da tale patologia all'ingresso nello studio, indicando che il diabete iatrogeno costituisce un fattore di rischio non dissimile da quello di diabete già noto.

### ***Fattori genetici***

Le implicazioni dei fattori genetici sulla risposta al trattamento anti-ipertensivo costituiscono un aspetto spesso ingiustamente sottovalutato, eppure estremamente rilevante.

È ben noto, infatti, che, nonostante la disponibilità di numerosi classi di farmaci con potere anti-ipertensivo, in grado di agire su una varietà di sistemi regolatori dell'omeostasi pressoria, meno del 40% dei pazienti ipertesi trattati

presentano valori di pressione arteriosa adeguatamente controllati <sup>51</sup>, con una variabilità interindividuale che è di molte volte più alta rispetto a quella attesa <sup>52</sup>. Tale variabilità nella risposta alla terapia farmacologica è primariamente dovuta a differenze <sup>53</sup> farmacodinamiche, più che farmacocinetiche, e probabilmente riflette i differenti meccanismi fisiopatologici che contribuiscono all'ipertensione arteriosa nei diversi pazienti <sup>54</sup>.

È stato a lungo sospettato che la differente risposta individuale ai farmaci potesse essere influenzata da fattori genetici <sup>55</sup>. Recentemente, vari polimorfismi sono stati studiati e ne è stata rilevata una relazione con la sensibilità a rispondere in maniera più o meno marcata a determinate classi di farmaci anti-ipertensivi.

Per quanto attiene i diuretici, sono stati esaminati, tra i più noti, polimorfismi coinvolgenti i geni che codificano per la subunità  $\beta_3$  delle G-protein, per l'enzima ACE e per la  $\alpha$ -adducina.

Il polimorfismo C825T del gene codificante per la subunità  $\beta_3$  delle G-protein, per esempio, è associato ad una forma di ipertensione arteriosa caratterizzata da bassi livelli di renina plasmatica <sup>56</sup> e, pertanto, probabilmente associata ad espansione di volume, sodio-sensibile che risponde al trattamento con diuretici <sup>57,58</sup>.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che le riduzioni medie delle pressioni arteriose sistolica e diastolica ottenute con diuretico tiazidico sono state maggiori nei pazienti omozigoti per l'allele T rispetto a quelli omozigoti per l'allele C. Le risposte negli eterozigoti sono state intermedie alle due precedenti <sup>59</sup>.

Quando i risultati sono stati corretti anche per gli altri predittori di maggiore risposta alla terapia con diuretici (razza nera, sesso femminile, età più avanzata, minore rapporto vita/anca e più bassi valori di attività del SRAA), il genotipo TT è rimasto un significativo predittore di maggiore riduzione della pressione sistolica e diastolica <sup>59</sup>. Dunque, il polimorfismo C825T del gene codificante per la subunità  $\beta_3$  delle G-protein può essere d'aiuto per identificare i pazienti con ipertensione essenziale che meglio rispondono alla terapia con diuretici.

Stesso discorso vale per i polimorfismi inserzione/delezione (I/D) del gene ACE <sup>60</sup> e di quello Gly460Trp del gene codificante per la  $\alpha$ -adducina <sup>60</sup>. Questi polimorfismi determinano una forma di ipertensione arteriosa prevalentemente legata ad un incremento del volume plasmatico circolante (visto che, in entrambi i casi, vi è un aumento del riassorbimento di sodio da parte della porzione distale del nefrone) <sup>61,62</sup>. Nonostante la pressione arteriosa media di partenza sia simile nei pazienti recanti i due differenti genotipi, gli individui che presentano almeno un allele I del gene ACE ed uno 460Trp del gene codificante per l' $\alpha$ -adducina hanno mostrato una maggiore riduzione della pressione arteriosa media dopo trattamento con tiazidico <sup>60</sup>. Questi hanno, addirittura, mostrato probabilità di rispondere positivamente al trattamento con diuretico di quasi 16 volte superiore a quelli con genotipo Gly460Gly+DD <sup>60</sup>. Quindi, anche i soggetti con genotipo Gly460Trp e/o II vanno considerati nel novero dei pazienti che maggiormente si giovano della terapia con diuretici tiazidici.

## Conclusioni

Da quanto emerso in questa breve rassegna, appare chiaro come non si possa ancora concludere che il diuretico svolga un ruolo di primo piano nella terapia del paziente iperteso.

In primo luogo perché in nessuna malattia come per l'ipertensione arteriosa è giusto dire che bisogna curare il malato e non la malattia, data la ampia gamma di eziologie che essa riconosce, ed esistono pazienti che non possono fare a meno del diuretico. Quello che, in quest'ottica, possiamo sforzarci di fare è di individuare le caratteristiche del paziente che maggiormente può giovare della terapia diuretica e dunque indicare il soggetto, per il quale il diuretico "svolge il ruolo primario" nella terapia dell'ipertensione arteriosa. Certo, non si tratta di un compito semplice, ma crediamo che sia importante, come già più volte ripetuto, tenere presente che l'iperteso che maggiormente trae vantaggio dalla terapia diuretica è quello affetto da una forma di ipertensione arteriosa prevalentemente dipendente da un incremento del volume circolante, perché il rimodellamento vascolare/cardiaco si è già compiuto e/o perché sono presenti componenti genetiche diverse che favoriscono l'accumulo dei liquidi (aumentato riassorbimento di sodio).

L'identikit del paziente iperteso a cui prescrivere primariamente un diuretico dovrebbe, dunque essere il seguente:

1. paziente anziano (in genere che abbia superati i 65 anni di età);
2. conclamata patologia vascolare (ispessimento mio-intimale vasale carotideo e/o ipertrofia cardiaca);
3. razza nera (di qualunque età, per la ben nota ridotta responsività al trattamento con farmaci anti-ipertensivi differenti);
4. presenza di uno dei polimorfismi sopra-elencati (al momento, ancora non esistono screening veloci per poter determinare una predisposizione genetica a rispondere meglio alla terapia diuretica, ma potremmo in un prossimo futuro arrivare a questo scopo).

È chiaro che non si tratta di regole imprescindibili, ma questo canovaccio può aiutarci ad orientare la nostra scelta terapeutica, soprattutto nel paziente ancora senza terapia: un adeguato approccio, infatti, non solo può permetterci di migliorare più rapidamente il controllo della sua omeostasi pressoria, ma anche di scegliere un numero più contenuto di farmaci, gravando meno sui costi già elevatissimi della sanità.

Infine, è opportuno ricordare che, per ottenere un buon controllo dei valori di pressione arteriosa in pazienti ad alto rischio, è richiesta quasi sempre l'aggiunta di altri farmaci anti-ipertensivi. In questo campo il ruolo del diuretico è assolutamente di primo piano sia perché tutti gli schemi terapeutici utilizzati nei diversi trial clinici disegnati per valutare i benefici delle diverse classi di antiipertensivi hanno incluso l'aggiunta del diuretico, sia perché a tutt'oggi le uniche combinazioni fisse di farmaci antiipertensivi includono il diuretico. Questo tipo di impiego del diuretico è, inoltre, liberato dalla maggior parte delle limitazioni considerate precedentemente per questi farmaci perché in questo caso essi vengono impiegati ad un dosaggio più basso rispetto alla ionoterapia. Inoltre, nelle combinazioni più utilizzate i diuretici sono associati ad ACE-inibitori o antagonisti del recettore AT1 dell'AngII, che ne potenziano l'efficacia anti-ipertensiva e ne riducono gli effetti collaterali.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Chobanian AV, et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6):1206-52
- 2) Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Jama* 1979; 242(23):2562-71
- 3) *Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results.* MRC Working Party. *BMJ* 1992; 304(6824):405-12
- 4) *Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension.* Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *Jama* 1991; 265(24):3255-64
- 5) *Staessen JA, et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350(9080):757-64
- 6) *Kostis JB, et al.* Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *Jama* 1997; 278(3):212-6
- 7) *Hill MN, Russell RP.* Revision of guidelines for high blood pressure management: JNC IV. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Md Med J* 1988; 37(9):698-701
- 8) *Manolio TA, et al.* Trends in pharmacologic management of hypertension in the United States. *Arch Intern Med* 1995; 155(8):829-37
- 9) *Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.* *Circulation* 1990; 82(5):1616-28
- 10) *Brown MJ, et al.* Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356(9227):366-72
- 11) *Davis BR, et al.* Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. *Am J Hypertens*, 1996; 9(4 Pt 1):342-60
- 12) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama* 2002; 288(23):2981-97
- 13) *Wing LM, et al.* A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(7):583-92
- 14) *Mancia G, et al.* 2007 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* 2007; 25(6):1105-87
- 15) *Scheen AJ.* Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30(6):487-96
- 16) *Scheen AJ.* Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. *Diabetes Metab* 2004; 30(6):498-505
- 17) *Lassila M, et al.* Cardiovascular hypertrophy in diabetic spontaneously hypertensive rats: optimizing blockade of the renin-angiotensin system. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104(4):341-7

- 18) *Tsikouris JP, Cox CD.* Pharmacologic blockade of the renin-angiotensin system: vascular benefits beyond commonly understood pharmacologic actions. *Pharmacotherapy* 2003; 23(9):1141-52
- 19) *Black HR, et al.* Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *Jama* 2003; 289(16):2073-82
- 20) *Hansson L, et al.* Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354(9192):1751-6
- 21) *Hansson L, et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9153):611-6
- 22) *Hansson L et al.* Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356(9227):359-65
- 23) *Cooper-DeHoff RM, et al.* Blood pressure control and cardiovascular outcomes in high-risk Hispanic patients--findings from the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST). *Am Heart J* 2006; 151(5):1072-9
- 24) *Dahlof B, et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311):995-1003
- 25) *Dahlof B, et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489):895-906
- 26) *Yusuf S, et al.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-53
- 27) *Collins R, 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
- 28) *Turnbull F.* Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362(9395):1527-35
- 29) *Staessen JA, Wang JG, Thijs L.* Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21(6):1055-76
- 30) *Lawes CM, et al.* Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35(3):776-85
- 31) *Weber MA, et al.* Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363(9426):2049-51
- 32) *Julius S.* Blood pressure lowering only or more? Has the jury reached its verdict? *Am J Cardiol* 2007; 100(3A):32J-37J
- 33) *Richardson AD, Piepho RW.* Effect of race on hypertension and antihypertensive therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38(2):75-9
- 34) Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *Jama* 2000; 283(15):1967-75.
- 35) *Julius S.* The ALLHAT study: if you believe in evidence-based medicine, stick to it! *J Hypertens* 2003; 21(3):453-4
- 36) *Kannel WB, et al.* Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to



- major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1986; 112(4):825-36
- 37) *Julius S. et al.* The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure study. *Jama* 1990; 264(3):354-8
  - 38) *Panza JA, et al.* Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87(5):1468-74
  - 39) *Folkow B.* Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62(2):347-504
  - 40) *Julius S.* Interaction between renin and the autonomic nervous system in hypertension. *Am Heart J* 1988; 116(2 Pt 2):611-6
  - 41) *Julius S, et al.* Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354(16):1685-97
  - 42) *Yusuf S, et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358(15):1547-59
  - 43) *Zimmerman BG.* Adrenergic facilitation by angiotensin: does it serve a physiological function? *Clin Sci (Lond)* 1981; 60(4):343-8
  - 44) *Kim S, Iwao H.* Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2000; 52(1):11-34
  - 45) *Taal MW, Brenner BM.* Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000; 57(5):1803-17
  - 46) *Touyz RM, Schiffrin EL.* Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev* 2000; 52(4):639-72
  - 47) *Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED.* Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37(4):1053-9
  - 48) *Alderman MH, et al.* Plasma renin activity levels in hypertensive persons: their wide range and lack of suppression in diabetic and in most elderly patients. *Am J Hypertens* 2004; 17(1):1-7
  - 49) *Gress TW, et al.* Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342(13): 905-12
  - 50) *Verdecchia P, et al.* Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43(5):963-9
  - 51) *Meissner I, et al.* Detection and control of high blood pressure in the community: Do we need a wake-up call? *Hypertension* 1999; 34(3):466-71
  - 52) *Materson BJ, et al.* Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993; 328(13):914-21
  - 53) *Turner ST, et al.* Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J Hypertens* 2001; 19(1):1-11
  - 54) *Laragh JH, et al.* Diagnosis ex juvantibus. Individual response patterns to drugs reveal hypertension mechanisms and simplify treatment. *Hypertension* 1988; 12(3):223-6
  - 55) *Motulsky AG.* Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc* 1957; 165(7):835-7
  - 56) *Schunkert H et al.* Association between a polymorphism in the G protein beta3 subunit gene and lower renin and elevated diastolic blood pressure levels. *Hypertension* 1998; 32(3):510-3
  - 57) *Vaughan ED Jr, et al.* Volume factor in low and normal renin essential hypertension. Treatment with either spironolactone or chlorthalidone. *Am J Cardiol* 1973; 32(4):523-32



- 58) *Rocchini AP, et al.* The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989; 321(9):580-5
- 59) *Turner ST, et al.* C825T polymorphism of the G protein beta(3)-subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 2001; 37(2 Part 2):739-43
- 60) *Sciarrone MT, et al.* ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. *Hypertension* 2003; 41(3):398-403
- 61) *He FJ, Markandu ND, MacGregor GA.* Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension* 2001; 38(3):321-5
- 62) *Cusi D, et al.* Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 349(9062):1353-7