

L'ABLAZIONE DELLE ARTERIE RENALI. DAL CONTROLLO DELLA PRESSIONE AI POSSIBILI BENEFICI NELLA CURA DELL'IPERGLICEMIA

F. Versaci^o, A. Trivisonno^o, C. Olivieri^o, G. Magri*, M. Viccione^o,
C. Carrino^o, M. Gramegna*, G. A. Chiariello**

* U.O.C. di Cardiologia, Ospedale "A. Cardarelli" di Campobasso.
^o U.O.C. di Cardiologia, Ospedale "F. Veneziale" di Isernia.

In Italia, circa il 30-40% della popolazione adulta è affetto da ipertensione arteriosa e tale percentuale è destinata ad aumentare nei prossimi anni ¹. Diversi studi clinici forniscono una chiara evidenza sia dell'incremento del rischio di malattia coronarica, ictus cerebrale ed insufficienza renale cronica terminale nei soggetti ipertesi sia della possibilità di ridurre in maniera significativa l'incidenza di tali eventi mediante la riduzione dei livelli di pressione arteriosa ².

I valori pressori raccomandati dalle linee guida europee sono una pressione arteriosa inferiore a 140/90 mmHg nella popolazione generale ed inferiore a 130/80 mmHg nei pazienti con diabete mellito, nefropatia o elevato rischio cardiovascolare ³. Per raggiungere tale obiettivo è stato elaborato un algoritmo per il trattamento progressivo dell'ipertensione, che include modifiche dello stile di vita e l'utilizzo di farmaci antiipertensivi quali ACE inibitori, beta-bloccanti, diuretici, etc. Tuttavia, una recente metanalisi dei dati raccolti da un grande studio osservazionale condotto a livello europeo ha dimostrato che solamente nel 25% dei pazienti ipertesi in trattamento farmacologico vengono raggiunti i livelli pressori desiderati ⁴. Tra le cause di questi risultati insoddisfacenti possiamo identificare la scarsa aderenza da parte del paziente alle prescrizioni del medico, la non soddisfacente comunicazione medico-paziente, la scarsa conoscenza delle linee guida da parte del medico, la prescrizione di dosi subottimali di farmaci antiipertensivi. Esiste inoltre un significativo numero di pazienti ipertesi che rimane con valori pressori elevati ("ipertensione resistente") nonostante la somministrazione cronica di una terapia farmacologica aggressiva (almeno tre farmaci antiipertensivi assunti contemporaneamente, incluso un diuretico, a dosaggio adeguato). Inoltre, gli effetti collaterali dei farmaci antiipertensivi influiscono sullo stile di vita dei pazienti ed influenzano la compliance alla terapia. A questi pazienti affetti da ipertensione ed effettivamente non responsivi al trattamento farmacologico, oltre l'impiego della te-

rapia antiipertensiva, è stata recentemente proposta la procedura di denervazione delle arterie renali mediante elettrocateretere a radiofrequenza per ottenere una marcata riduzione dei valori pressori.

Il Sistema Nervoso Simpatico (SNS) sembra avere un ruolo chiave tra i meccanismi fisiopatologici dell'ipertensione arteriosa^{5,6}. L'innervazione simpatica renale comprende fibre sia efferenti che afferenti localizzate nell'avventizia delle arterie renali.

Centri autonomici nel bulbo e nel mesencefalo ricevono ed integrano segnali dagli organi di senso e barocettori così come dall'ipotalamo, corteccia cerebrale, sistema limbico e trasmettono segnali efferenti ai neuroni pre-gangliari simpatici nella colonna intermedio-laterale del midollo spinale (da T10 a T12, L1 ed L2). Da tali neuroni originano fibre che attraverso i nervi splancnici raggiungono i neuroni post-gangliari localizzati nei gangli prevertebrali. Questi ultimi neuroni emettono delle fibre che giungono ai reni localizzandosi nell'avventizia delle arterie renali.

Le fibre simpatiche efferenti dirette dal sistema nervoso centrale al rene provocano l'attivazione della Na^+/K^+ ATPasi presente a livello della membrana basolaterale delle cellule del tubulo renale e promuovono pertanto il riassorbimento di sodio ed acqua. Viene inoltre stimolato il rilascio di renina dalle cellule juxtaglomerulari, con la conseguente attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e la vasocostrizione delle arteriole renali. La stimolazione simpatica efferente modula la funzione renale attraverso il rilascio di neurotrasmettitori locali, principalmente la norepinefrina, che agisce prevalentemente su recettori alfa1-adrenergici e neuropeptide Y che agisce sui recettori Y1. Questa stimolazione causa una vasocostrizione maggiore delle arteriole afferenti piuttosto che di quelle efferenti causando una riduzione della pressione glomerulare e del filtrato glomerulare renale. A loro volta, i reni trasmettono segnali al sistema nervoso centrale attraverso fibre simpatiche afferenti, i cui corpi cellulari sono localizzati nei gangli spinali che si trovano lungo il decorso delle radici dorsali dei nervi spinali. Tali neuroni sono in sinapsi con i neuroni della colonna grigia posteriore del midollo spinale ipsilaterale, da cui i segnali sono trasmessi ai centri autonomici nel sistema nervoso centrale così come al rene controlaterale. Sono così trasmesse informazioni relative a variazioni della pressione idrostatica renale e della composizione dei fluidi interstiziali. In tal modo le fibre simpatiche afferenti svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione del tono simpatico generale, causando un aumento delle resistenze vascolari e quindi della pressione arteriosa. Inoltre, le fibre simpatiche afferenti comunicano con il rene controlaterale e permettono pertanto il mantenimento del bilancio di sodio ed acqua nonostante disturbi unilaterali dell'escrezione di sodio ed acqua. Ad esempio un aumento unilaterale della pressione idrostatica (a causa di ostruzione ureterale ed idronefrosi), attraverso un aumento nell'attività simpatica afferente trasmessa alle fibre efferenti del rene controlaterale, riduce l'attività simpatica renale efferente e pertanto favorisce la diuresi e natriuresi nel rene controlaterale (riflesso renorenale)⁷.

Dato il ruolo del sistema nervoso simpatico renale nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa, l'interruzione di queste vie nervose è stata considerata una possibile strategia di trattamento. All'inizio degli anni '30 la simpatectomia renale chirurgica è stata effettuata in pazienti affetti da ipertensione maligna. I risultati di tali studi hanno evidenziato una significativa riduzione della

pressione arteriosa. Tuttavia questa metodica era gravata da effetti collaterali e gravi comorbidità associate a denervazione chirurgica semi-totale non selettiva ed è stata abbandonata con l'avvento di farmaci antiipertensivi più efficaci. Questa esperienza ha comunque confermato il ruolo fondamentale del SNS nel controllo della pressione arteriosa ed ha fornito la base per lo sviluppo di tecniche più moderne, che agiscono selettivamente sul SNS in maniera localizzata e minimamente invasiva a livello dei reni.

La procedura di denervazione renale è effettuata in sala di emodinamica mediante approccio percutaneo femorale. Un catetere guida renale 6 French viene posizionato in corrispondenza dell'ostio dell'arteria renale. Viene eseguita quindi un'angiografia di ambedue le arterie renali per escludere eventuali stenosi e varianti anatomiche che costituiscono una controindicazione al trattamento. Per essere sottoposta ad ablazione l'arteria renale deve avere un diametro ≥ 4 mm ed una lunghezza di almeno 20 mm. Viene quindi posizionato in arteria renale un catetere che eroga energia a radiofrequenza (RF) attraverso la parete dell'arteria stessa mediante un elettrodo monopolare in platino posto sulla punta distale. La punta del catetere viene inizialmente posizionata nella parte distale dell'arteria renale e l'operatore, tramite l'utilizzo dell'interruttore a pedale, attiva il generatore che automaticamente per 2 minuti eroga energia a RF all'arteria. Successivamente, il catetere viene ruotato e fatto retrocedere nella parte prossimale a distanza di circa 5 mm fino al sito successivo da trattare. Una volta in posizione, si ripete l'erogazione di energia a RF. Si procede in questo modo fino a trattare 4-6 siti lungo l'arteria renale. La procedura viene poi ripetuta nell'arteria renale controlaterale.

Il tempo medio della procedura è stato valutato in circa 40 minuti. Vengono inoltre somministrati per via endovenosa analgesici e sedativi per prevenire e gestire il dolore del paziente durante l'erogazione di energia a RF. In genere, la procedura richiede il ricovero e l'osservazione per 36-48 ore dopo l'intervento per il monitoraggio della pressione e l'eventuale modifica della terapia farmacologica ipertensiva. Non sono state descritte significative complicanze associate alla procedura, se non un numero alquanto ridotto di complicanze nella sede inguinale di accesso all'arteria femorale ed un unico caso di dissezione dell'arteria renale prima dell'erogazione di energia a RF trattata con successo con impianto di stent. La sicurezza a lungo termine è stata dimostrata da successivi studi di imaging diagnostico, che non hanno evidenziato nessuna lesione nei siti trattati. Non è stato inoltre riportato nessun effetto indesiderato sulla funzione renale ⁸.

Due importanti studi clinici hanno dimostrato l'efficacia della denervazione renale: lo studio Symplicity HTN-1 e HTN-2. Nello studio HTN-1, in 45 pazienti con pressione arteriosa sistolica basale resistente, pari a 177 mmHg nonostante l'assunzione di farmaci antiipertensivi (in media 4.7 farmaci), si è riscontrata una diminuzione della pressione arteriosa sistolica di 27 mmHg e diastolica di 17 mmHg a 12 mesi dalla procedura ⁹. I dati riferiti a un più ampio campione di 153 pazienti hanno confermato l'efficacia del trattamento nel tempo, evidenziando che a 2 anni di distanza la riduzione della pressione arteriosa è stata pari a 32/14 mm Hg (fig. 1) ¹⁰. Nello studio multicentrico randomizzato HTN-2 sono stati arruolati 106 pazienti con pressione arteriosa sistolica ≥ 160 mmHg nonostante l'assunzione di almeno tre farmaci antiipertensivi: 52 pazienti sono stati sottoposti a procedura di denervazione renale

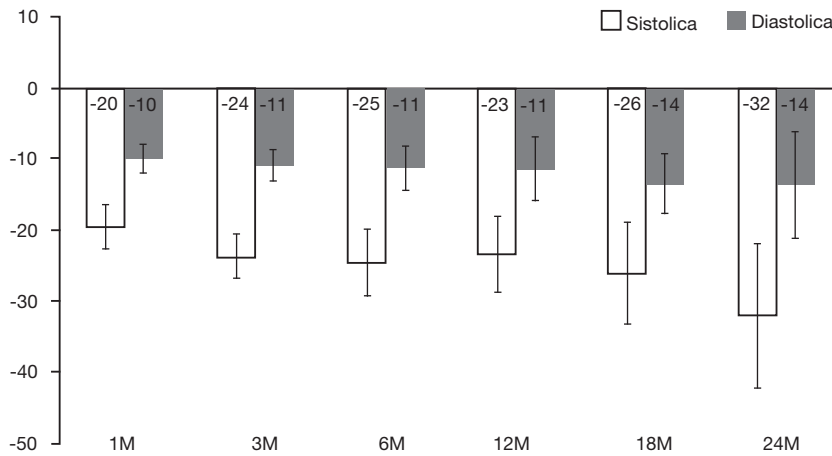


Fig. 1. Variazione della pressione sistolica e diastolica dopo denervazione renale. Si osserva che la riduzione dei valori relativi alla pressione sistolica e diastolica ottenuti con la procedura si mantengono in tutto il periodo del follow-up dello studio.

mentre 54 pazienti (gruppo di controllo) hanno mantenuto il precedente trattamento farmacologico. Nei pazienti sottoposti a denervazione renale, la pressione arteriosa si è ridotta di 32/12 mmHg a 6 mesi dal trattamento mentre nel gruppo di controllo non si è osservata nessuna riduzione della pressione ¹¹.

Oltre al controllo pressorio, si osservano effetti positivi secondari quali un miglioramento della perfusione renale, la marcata riduzione dei livelli circolanti di renina e dell'insulino-resistenza e la regressione dell'ipertrofia ventricolare. Tali risultati hanno suggerito quindi la possibilità di utilizzare tale metodica anche per il trattamento di altre condizioni fisiopatologiche, quali lo scompenso cardiaco, la sindrome metabolica, l'insufficienza renale, l'obesità severa, la sindrome delle apnee ostruttive ¹².

In particolare, per quanto riguarda il metabolismo glucidico, è stato dimostrato che la denervazione renale riduce la glicemia e migliora la sensibilità all'insulina nei pazienti con ipertensione resistente. Del resto, l'inibizione del sistema nervoso simpatico mediante moxonidina migliora il metabolismo del glucosio. C'è una relazione bidirezionale tra l'iperattività simpatica, che induce insulino-resistenza e l'iperinsulinemia, che favorisce l'attivazione simpatica: si determina quindi un circolo vizioso. Il rilascio di noradrenalina è accompagnato da vasocostrizione, riduzione della densità capillare e ridotto flusso ematico nel muscolo scheletrico. In particolare, la riduzione del numero di capillari aperti provoca un aumento della distanza che l'insulina deve percorrere per raggiungere la membrana cellulare dal compartimento intravascolare e quindi un ridotto assorbimento cellulare di glucosio. L'iperattività simpatica determina uno shift di sangue dal tessuto muscolare striato a quello viscerale, che è meno sensibile all'insulina del tessuto striato. Inoltre, l'aumento mediato dall'insulina della perfusione ematica muscolare è ridotto di circa il 30% nell'insulino-resistenza. Pertanto, la denervazione simpatica renale può aumentare il flusso ematico nel muscolo scheletrico riducendo la stimolazione dei recettori alfa1-adrenergici, aumentando la densità capillare e migliorando quindi l'assorbimento di glucosio nel muscolo scheletrico. Inoltre, una riduzione nella se-

crezione di glucagone e gluconeogenesi e la ridotta attività del sistema renina-angiotensina possono contribuire agli effetti benefici della denervazione renale sul metabolismo glucidico.

In uno studio recentemente pubblicato sono stati arruolati 50 pazienti con ipertensione resistente: 37 pazienti sono stati sottoposti a RDN e 13 (gruppo di controllo) hanno continuato la terapia farmacologica. Nei pazienti sottoposti a RDN, tre mesi dopo la procedura, non solo è stata osservata una significativa riduzione della pressione arteriosa, ma anche della glicemia a digiuno [da 118 ± 3.4 a 108 ± 3.8 mg/dL ($P = 0.039$)]. Non sono stati invece osservati cambiamenti significativi nel gruppo di controllo. I livelli di insulina sono diminuiti da 20.8 ± 3.0 a 9.3 ± 2.5 μ U/mL ($P = 0.006$), i livelli di C-peptide da 5.3 ± 0.6 a 3.0 ± 0.9 ng/mL ($P = 0.002$). La glicemia a 2 ore durante il test di tolleranza orale del glucosio si è ridotta in modo significativo di 27 mg/dL ($P = 0.012$). Questi dati identificano il sistema nervoso simpatico renale come un importante regolatore dell'insulino-resistenza e mostrano che la denervazione renale migliora in maniera significativa la sensibilità all'insulina ed il metabolismo glucidico, in aggiunta ad una significativa riduzione della pressione arteriosa. La denervazione renale può quindi essere considerata la prima strategia di trattamento non farmacologico per l'insulino-resistenza (fig. 2)¹³.

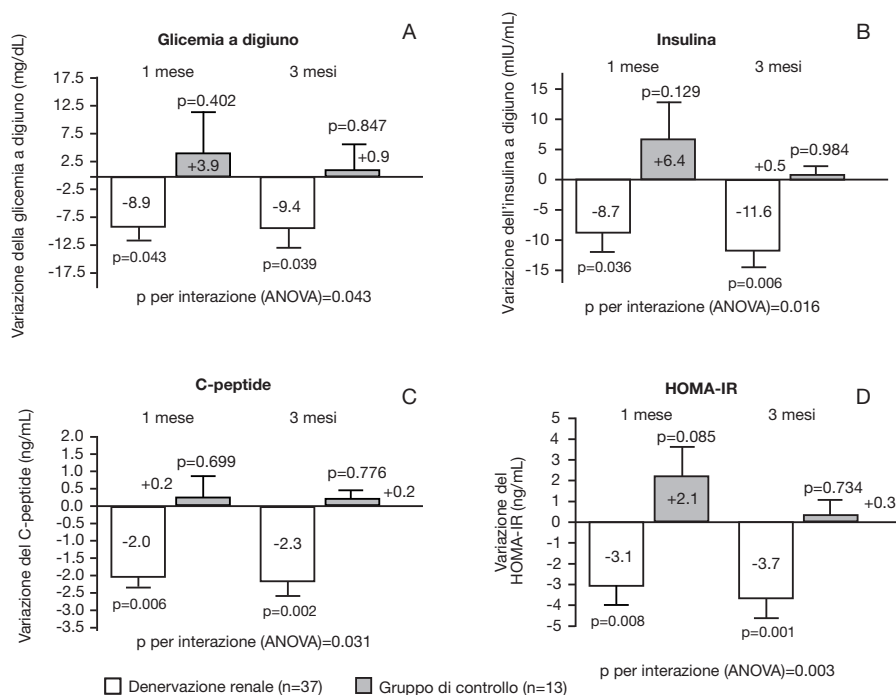


Fig. 2. Variazioni della glicemia a digiuno (A), insulina a digiuno (B), C-peptide (C), ed indice di sensibilità all'insulina (HOMA-IR; D) ad 1 e 3 mesi dopo denervazione renale. Si osserva un miglioramento dei livelli di glicemia: tre mesi dopo la denervazione renale la glicemia si riduce da 118 a 108 mg/dl, mentre non vi sono variazioni nel gruppo di controllo. I livelli di insulina si riducono da 20.8 a 9.3 μ U/mL, con una riduzione significativa del Peptide-C e migliora inoltre l'indice di sensibilità all'insulina.

L'ipertensione arteriosa è associata ad elevato rischio di eventi cardiovascolari, ma prima della comparsa degli eventi clinici, essa determina dei cambiamenti strutturali del cuore tra cui ipertrofia ventricolare sinistra e fibrosi cardiaca. Queste alterazioni strutturali sono associate a peggioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra, alterato rilasciamento diastolico ed aumento delle pressioni di riempimento diastoliche. Brandt e coll. hanno valutato l'effetto della denervazione simpatica renale transcateretere sull'ipertrofia del ventricolo sinistro e sulla funzione sistolica e diastolica in pazienti con ipertensione resistente. In totale, 46 pazienti sono stati sottoposti a denervazione simpatica renale transcateretere bilaterale mentre il gruppo di controllo ha incluso 18 pazienti. La denervazione ha prodotto una riduzione significativa e sostenuta nel tempo della pressione arteriosa sistolica e diastolica ($-22.5/-7.2$ mmHg a 1 mese e $-27.8/-8.8$ mmHg a 6 mesi) e ha ridotto in maniera significativa lo spessore del setto interventricolare (da 14.1 ± 1.9 mm a 13.4 ± 2.1 mm e 12.5 ± 1.4 mm, $p = 0.007$), l'indice di massa del ventricolo sinistro (112.4 ± 33.9 g/m² a 103.6 ± 30.5 g/m² e 94.9 ± 29.8 g/m², $p = 0.001$) a 1 e 6 mesi rispettivamente. Anche gli indici di disfunzione diastolica sono migliorati così come la frazione d'iezione ($63.1 \pm 8.1\%$ vs $70.1 \pm 11.5\%$ a 6 mesi, $p = 0.001$), mentre non sono stati osservati cambiamenti significativi nei pazienti del gruppo di controllo (fig. 3). Questo studio mostra che la denervazione simpatica renale transcateretere, oltre ad un miglior controllo della pressione arteriosa, riduce in maniera significativa la massa del ventricolo sinistro e migliora la funzione diastolica nei pazienti con ipertensione resistente. Tutto ciò è molto importante, dato che la riduzione della pressione arteriosa è un endpoint surrogato che non è necessariamente correlato ad una riduzione della mortalità cardiovascolare, mentre l'ipertrofia ventricolare sinistra è un indicatore di danno d'organo nell'ipertensione arteriosa ed è associata ad aumento degli eventi cardiovascolari e morte indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare e dai valori di pressione arteriosa. Pertanto la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra è indicativa di un outcome favorevole.

È stato dimostrato che il sistema nervoso simpatico favorisce lo sviluppo dell'ipertrofia ventricolare attraverso la stimolazione dei recettori beta-adrenergici dei cardiomiociti, mentre la fibrosi miocardica e l'infiammazione sono indotte da attivazione dei mastociti, stimolazione dei nervi simpatici afferenti, produzione di angiotensina II e rilascio di norepinefrina, stimolazione dei recettori alfa-adrenergici. Pertanto, alcuni farmaci antiipertensivi, come i beta-bloccanti, sono meno efficaci nella riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra proprio perché non riescono a ridurre la fibrosi miocardica mentre la denervazione renale riduce l'iperattività simpatica mediata da recettori sia alfa che beta provocando una marcata riduzione della massa ventricolare sinistra¹⁴.

Il sistema nervoso simpatico regola la risposta allo stress fisico con un aumento della frequenza cardiaca, gittata cardiaca, pressione arteriosa e ventilazione. È stato recentemente pubblicato uno studio sugli effetti della denervazione renale su queste funzioni ed in particolare sulla risposta cardiopolmonare durante test da sforzo cardiopolmonare. Sono stati arruolati 46 pazienti con ipertensione resistente (37 sottoposti a denervazione renale, 9 pazienti nel gruppo controllo). Il test da sforzo cardiopolmonare è stato eseguito prima della procedura e ad un follow-up di 3 mesi. Nei pazienti sottoposti a denervazione renale è stata osservata, rispetto al basale, una riduzione significativa

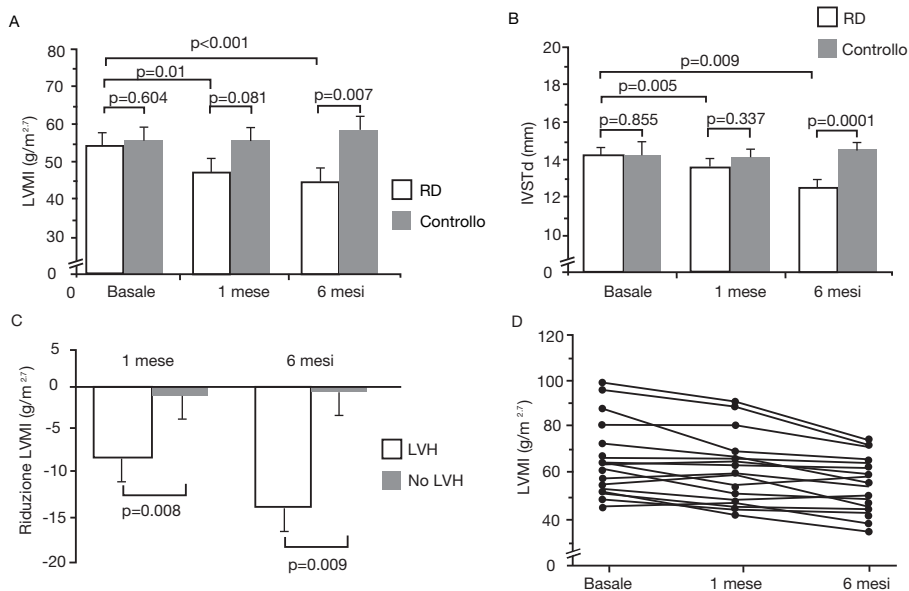


Fig. 3. Denervazione simpatica e miglioramento degli indici di funzione ventricolare sinistra: (A) Massa del ventricolo sinistro/altezza (LVMI), e (B) spessore del setto interventricolare telediastolico (IVSTd) misurati nel gruppo sottoposto a denervazione renale (RD) e nel gruppo controllo all'inizio dello studio, ad 1 mese ed a 6 mesi. Questi parametri diminuiscono costantemente dopo denervazione renale rispetto al gruppo di controllo. (C) Il diverso effetto della denervazione renale sulla massa ventricolare sinistra dipende dal grado dell'ipertrofia ventricolare sinistra presente in questi pazienti in condizioni di base. (D) Regressione della massa del ventricolo sinistro nei singoli pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra basale. Dai parametri anatomici deriva un miglioramento dei valori funzionali (riportati nel lavoro dagli Autori). Tale miglioramento è maggiormente evidente nei pazienti con maggiori valori pressori pre-procedurali.

della pressione arteriosa a riposo ed al massimo esercizio ($31 \pm 13/9 \pm 13$ mmHg e $21 \pm 20/5 \pm 14$ mmHg rispettivamente) mentre il massimo consumo di ossigeno è rimasto invariato. Si è ridotta anche la pressione arteriosa due minuti dopo l'esercizio, la frequenza cardiaca a riposo mentre la frequenza cardiaca massima e l'incremento della frequenza cardiaca durante l'esercizio (parametri di competenza cronotropa) sono rimaste invariate¹⁵. Questi risultati mostrano quindi come dopo la procedura di denervazione renale vi sia un fisiologico adattamento della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e dei parametri ventilatori all'esercizio fisico e forniscono un'ulteriore conferma dell'efficacia e sicurezza di questa procedura.

In conclusione, la valutazione dei candidati a tale procedura dovrebbe essere fatta in centri specializzati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa basandosi su un preciso protocollo che preveda l'esclusione di ogni possibile causa secondaria di ipertensione o di pseudo-resistenza. Tale metodica sembra avere effetti favorevoli anche in altre condizioni fisiopatologiche caratterizzate da un incremento dell'attivazione del sistema nervoso autonomo. Tuttavia, malgrado risultati incoraggianti degli studi pilota effettuati, in attesa di ulteriori conferme, l'indicazione all'utilizzo della denervazione renale deve essere

per il momento riservata al trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente dopo attenta selezione dei pazienti.

Ringraziamenti

Si ringrazia l'infermiera Rosa Chiodi, il tecnico Anteo Masciotra e la caposala Raffaella Mattia, il cui lavoro quotidiano rappresenta un prezioso ed indispensabile contributo per il buon funzionamento del Centro per l'Ipertensione dell'Ospedale "F. Veneziale" di Isernia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Istituto Superiore Sanità - Progetto Cuore - www.cuore.iss.it
- 2) *Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-23
- 3) *Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al.* 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28:1462-1536
- 4) *Bramlage P, Bohm M, Volpe M et al.* A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2010 Sep; 12(9): 666-77
- 5) *Esler M et al.* The Carl Ludwig Lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol* 2010; 108:227-237
- 6) *Grassi G et al.* Assessment of Sympathetic Cardiovascular Drive in Human Hypertension - Achievements and Perspectives. *Hypertension* 2009; 54:690-697
- 7) *Bertog SC, Sobotka PA, Sievert H.* Renal denervation for hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2012 Mar; 5(3):249-58
- 8) *Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al.* Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361:932-4
- 9) *Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275-81
- 10) *Symplicity HTN-1 Investigators.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57:911-7
- 11) *Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903-9
- 12) *Witkowski A, et al.* Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58(4):559-65
- 13) *Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al.* Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123:1940-6
- 14) *Brandt MC, Mahfoud F, Reda S et al.* Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012 Mar 6; 59(10):901-9
- 15) *Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I et al.* Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1176-82