

# Fisiopatologia da pré-hipertensão

## The pathophysiology of prehypertension

Juliana dos Santos Gil<sup>1</sup>, Heno Ferreira Lopes<sup>2</sup>

### RESUMO

A hipertensão arterial inicia-se cedo na vida do indivíduo. A pré-hipertensão definida pelo 7 JNC como pressão arterial entre 120-139/80-89 mmHg, como o nome já disse, precede a hipertensão já instalada. Essa situação já despertou polêmica no cenário internacional em relação à decisão de tratar um subgrupo com comorbidades. Do ponto de vista fisiopatológico, a pré-hipertensão não difere da hipertensão, uma vez que naqueles indivíduos geneticamente predisponentes os principais sistemas a serem ativados são o simpático, o sistema renina-angiotensina e a curva de pressão natriurese. Além da ativação desses sistemas, os portadores de pré-hipertensão também podem apresentar comorbidades, com ênfase nas alterações metabólicas, que podem agravar os níveis de pressão. Tendo em vista que a tendência dos portadores de pré-hipertensão têm grande chance de evoluir para hipertensão e desenvolver doença cardiovascular, a orientação do ponto de vista de mudança de estilo de vida nesses indivíduos é fundamental e a redução dos lípides naqueles com os níveis elevados diminui o risco cardiovascular e pode até mesmo melhorar os níveis de pressão arterial.

### PALAVRAS-CHAVE

Pré-hipertensão, hipertensão, risco cardiovascular, mudança do estilo de vida.

### ABSTRACT

Hypertension begin early in life. Prehypertension defined according to the 7 Joint National committee as a blood pressure level between 120-139/80-89 mmHg, as the name already suggests, precedes hypertension. This situation has already provoked polemic at the international scenario in relation to a decision to treat a subgroup of prehypertensives with comorbidities. From the pathophysiological point of view, the prehypertension do not differ from hypertension once that in subjects with genetic predisposition the main system related to hypertension are activated: sympathetic system, renin-angiotensin system, and also the natriurese-pressure curve. Beyond the system activation, subjects with prehypertension also can show comorbidities like metabolic abnormalities, which can aggravate the blood pressure. Since the trend for subjects with prehypertension is to develop hypertension and cardiovascular disease, the management of these subjects from the point of view of lifestyle changes is essential, and the reduction of lipids in those with increased levels results in lower cardiovascular risk and can improve the blood pressure levels.

### KEYWORDS

Prehypertension, hypertension, cardiovascular risk factor, lifestyle change.

### INTRODUÇÃO

Pré-hipertensão é definida de acordo com o Joint National Committee 7 (JNC)<sup>1</sup> como níveis de pressão sistólica entre 120-139 mmHg e pressão diastólica entre 80-89 mmHg. A prevalência de pré-hipertensão no Brasil não é bem conhecida,

porém estima-se que nos Estados Unidos a prevalência seja de 31% a 37%<sup>2</sup>.

O diagnóstico da pré-hipertensão é importante para que o médico possa orientar melhor esses pacientes no sentido de estimular a mudança do estilo de vida para prevenir eventos

Recebido: 1/12/2008 Aceito: 4/12/2008

1 Médica-assistente da Unidade de Recuperação Pós-Operatória do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP). Médica da Unidade de Hipertensão do InCor.

2 Doutor e livre-docente pela FMUSP. Médico-assistente da Unidade de Hipertensão do InCor-HC-FMUSP.

Correspondência para: Av. Dr. Enéas de C. Aguiar, 44, bloco II, sala 8 – 05304-000 – Cerqueira César – São Paulo, SP. Fone: (11) 3069-5084, Fax: (11) 3069-5948. E-mail: hipheno@incor.usp.br

cardiovasculares futuros nessa população, principalmente os pacientes com pré-hipertensão e comorbidades. Embora esse tema tenha sido motivo de muita discussão pela tendência dos médicos a iniciarem tratamento medicamentoso de forma precoce, não há dúvida em relação à importância da mudança de estilo de vida para esses pacientes, de modo que vale a pena discutir aspectos fisiopatológicos e outras particularidades a respeito da pré-hipertensão. Entre os aspectos fisiopatológicos, interessa destacar os aspectos familiares, a importância do sistema nervoso simpático, do sistema renina-angiotensina e da curva pressão-natriurese, que são os pilares principais na fisiopatologia da hipertensão arterial.

## ASPECTOS FAMILIARES E AMBIENTAIS

A causa da hipertensão arterial é desconhecida. Porém, sabe-se que a predisposição genética em associação com fatores ambientais, tais como o consumo de sal e o estresse psicossocial, está diretamente relacionada com o desenvolvimento da hipertensão arterial<sup>3</sup>, importante fator de risco para doenças cardiovasculares.

Nos indivíduos com antecedente familiar de hipertensão, uma vez expostos aos fatores ambientais como os anteriormente citados, vai ocorrer a ativação de sistemas como o nervoso simpático, o renina-angiotensina e o desbalanço desses sistemas vai resultar em alterações estruturais e funcionais dos vasos que resultam no aumento da resistência vascular sistêmica, principal mecanismo do ponto de vista hemodinâmico da hipertensão arterial. Os filhos de pais hipertensos comparados com filhos de pais normotensos têm pressão arterial mais alta, atingindo níveis compatíveis com pré-hipertensão<sup>4</sup>.

O componente familiar é de grande importância no desenvolvimento da hipertensão, tanto é que, quando os dois pais têm hipertensão arterial, a chance de os filhos ficarem hipertensos é maior do que quando apenas um deles é hipertenso. Além do componente genético, os fatores ambientais contribuem para o aumento da pressão arterial.

O sal é um dos fatores que contribui para o aumento da pressão arterial no decorrer da vida<sup>3</sup>. A sensibilidade ao sal varia de um indivíduo para outro, porém ela tem relação linear com a pressão arterial (Intersalt)<sup>5</sup>. O estresse é outro fator que também tem relação direta com níveis de pressão arterial. Em estudo realizado com mulheres casadas e freiras da mesma faixa etária, com hábitos alimentares semelhantes à prevalência de hipertensão arterial após 20 anos, foi maior nas mulheres casadas<sup>6</sup>. O estresse, entre outros fatores, deve ter sido um componente importante para a maior elevação da pressão nas mulheres casadas. O estresse causa hipertensão por provocar elevações repetidas da pressão arterial e a ativação do sistema nervoso simpático, que vai resultar no aumento da produção de

vasoconstritores, entre eles merece destaque a noradrenalina, um potente vasoconstritor.

## IMPORTÂNCIA DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

Indivíduos com pré-hipertensão ou hipertensão limítrofe têm a atividade do sistema nervoso simpático maior que os normotensos<sup>7,8</sup>. Até mesmo os filhos de pais hipertensos, quando comparados com os filhos de pais normotensos, têm maior atividade simpática<sup>8</sup>. Tudo indica que esses indivíduos com predisposição genética para hipertensão sofrem as influências do meio, entre elas diferentes formas de estresse. Um fator que corrobora esse aspecto é que a maior resposta da pressão arterial ao estresse psicossocial é um preditor de hipertensão arterial no futuro.

## PARTICIPAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Embora o sistema renina-angiotensina tenha uma relação direta com a hipertensão arterial, as evidências da ativação desse sistema já foram avaliadas em vários estudos e alguns apontam para a ativação desse sistema em indivíduos normais filhos de hipertensos e outros não confirmaram esse aspecto. Nos estudos de Netel *et al.*, foi demonstrada maior atividade do sistema renina-angiotensina (atividade de renina) em indivíduos normais filhos de pais hipertensos. Outro aspecto importante é que o controle do sistema renina-angiotensina depende em parte do sistema nervoso simpático, além da concentração de sódio na junção justaglomerular.

## CURVA PRESSÃO-NATRIURESE

A regulação da pressão arterial a longo prazo tem relação direta com a capacidade dos rins em eliminar sódio o suficiente para manter um balanço de sódio normal, do volume extracelular e o volume de sangue na vigência de pressão arterial normal. Em condições normais, o rim excreta o sódio de acordo com a ingestão. Se a ingestão é alta, o rim em condições normais excreta grande quantidade de sódio para manter um balanço normal. Se a ingestão é pequena, o rim vai excretar menos sal para manter a quantidade normal de sódio no organismo. No paciente hipertenso, por alguma razão, o rim perde essa capacidade de excretar sódio de acordo com a ingestão, resultando no aumento do volume extravascular, volume de sangue e a consequência disso é o aumento da pressão arterial para tentar manter o balanço de sódio no organismo<sup>9</sup>. Esse mecanismo, juntamente com o aumento da atividade do sistema nervoso simpático e da atividade do sistema renina-angiotensina, é um dos principais na fisiopatologia da hipertensão arterial.

## ASPECTOS GERAIS NA FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-HIPERTENSÃO

Do ponto de vista fisiopatológico, a pré-hipertensão é um estado transitório que causa repetitivas alterações na homeostase cardiovascular não o suficiente para elevar a pressão arterial a níveis definidos como anormais, mas suficiente para dar início à cascata que, certamente ao longo do tempo, resultará em hipertensão.

Muitos estudos relatam que os pacientes considerados pré-hipertensos possuem altos níveis de adiponectina, endotelina, ácido úrico, proteína C reativa, entre outros fatores<sup>10,11</sup>, os quais podem ser um indício de que os pacientes estão na fase de pré-hipertensão. Quarenta e um por cento das mulheres e 23% dos homens adultos da América são pré-hipertensos<sup>12</sup>.

Existem vários estudos que relatam a forte associação da pressão arterial com fatores vasoativos, sendo os mais importantes os vasoconstritores e os vasodilatadores<sup>13,14</sup>. Esses fatores estão envolvidos no sistema endotelial (endotelina-1, óxido nítrico), sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema nervoso simpático, sistema nervoso central e periférico<sup>15</sup>. Esses sistemas atuam intensamente na tensão vascular, hiperplasia dos vasos e no controle da pressão arterial<sup>16</sup>.

No estudo de Lee *et al.*<sup>17</sup>, comparando indivíduos com pressão arterial normal e com pré-hipertensão, a pré-hipertensão estava associada com um aumento de 27% de todas as causas de mortalidade e 66% na mortalidade cardiovascular; e ela está associada com outros fatores de risco cardiovascular como a obesidade, o perfil lipídico alterado, a aterosclerose subclínica, a proteína C reativa elevada, o aumento do fator de necrose tumoral- $\alpha$ , da homocisteína, da LDL-oxidada e de outros marcadores inflamatórios<sup>18</sup>. Existem relatos também de que os fatores vasoativos têm importante papel na regulação do tônus vascular, da pressão arterial e relação com a hiperplasia dos vasos sanguíneos.

No estudo de Wen *et al.*, observaram-se aumento de três substâncias vasoconstritoras (angiotensina II, endotelina e vasopressina) e redução de dois vasodilatadores (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e óxido nítrico) entre os indivíduos pré-hipertensos, sugerindo que mudanças nos fatores vasoativos em indivíduos pré-hipertensos podem ser um sinal precoce de alerta de que mudanças metabólicas levarão à hipertensão. As alterações nos fatores vasoativos podem ser secundárias a fatores genéticos, ambientais ou a combinação de ambos. Portanto, a elucidação dos mecanismos que relacionam os fatores vasoativos com a pressão arterial tem implicação para a área da saúde, visando à prevenção da hipertensão. Em relação ao óxido nítrico (NO), que está reduzido em pacientes com hipertensão arterial e também relacionado com disfunção endotelial<sup>19</sup>, no estudo de Wen *et al.*, o nível de NO nos

pacientes pré-hipertensos não foi diferente em relação aos indivíduos normotensos. Talvez essa observação seja porque os indivíduos pré-hipertensos estão num estágio inicial em que o endotélio não sofreu dano significativo. Por outro lado, o perfil lipídico nos indivíduos pré-hipertensos é alterado e sabe-se que alterações no metabolismo lipídico são comuns e importante causa de aterosclerose e aumento da viscosidade sanguínea. Além disso, já foi descrito que o aumento dos lipídios pode resultar no aumento da pressão arterial e subsequentemente levar à pré-hipertensão.

## TRATAMENTO

Pré-hipertensão está associada com hipertensão arterial e alto risco cardiovascular. Obrigatoriamente esses pacientes precisam modificar seu estilo de vida para evitar problemas futuros<sup>1,20</sup>. O risco cardiovascular refere-se à probabilidade de se desenvolver doença cardiovascular num intervalo de tempo usualmente entre 5 e 10 anos. Os métodos mais comuns para estimar esse risco são baseados no critério de Framingham<sup>21-23</sup> e no estudo SCORE<sup>24,25</sup>. Em adição às estratégias medicamentosas, mudanças no estilo de vida podem ajudar na redução do risco cardiovascular e da pressão arterial. As modificações positivas no estilo de vida incluem aumento na prática de atividade física, mudanças nos hábitos alimentares e eliminação de vícios (tabagismo, alcoolismo).

Estudos demonstraram que a modificação precoce do estilo de vida e a redução dos níveis sanguíneos de lipídios podem prevenir a progressão da pré-hipertensão. Recentemente, alguns autores defendem que há benefício em tratar os indivíduos pré-hipertensos com drogas anti-hipertensivas<sup>26,27</sup>. Portanto, deve ser dada uma maior atenção para as mudanças dos níveis lipídicos e dos fatores vasoativos a fim de reduzir a pressão arterial dos indivíduos pré-hipertensos e consequentemente reduzir a morbidade e mortalidade decorrente desta<sup>28,29</sup>.

O estudo PREHIPER I<sup>30</sup> mostrou que os indivíduos que se comprometeram com as mudanças no estilo de vida apresentaram redução na pressão arterial, na cintura abdominal e no peso corporal, além de melhorar seu condicionamento físico aeróbico, e tiveram maior adesão à proposta de cessar o tabagismo. Esse resultado vai ao encontro com a orientação proposta por Chobanian *et al.*<sup>1</sup> e outros especialistas no JNC-7 em relação a medidas como redução de peso nos pacientes com sobrepeso e obesidade, consumo de dieta pobre em sal e rica em verduras, legumes, frutas, leite e derivados com baixo teor de gordura como a DASH e a prática de atividade física, que são úteis na prevenção da elevação da pressão arterial e na redução do risco cardiovascular. O significado mais expressivo no estudo PREHIPER I<sup>30</sup> foi a redução de 10,6% na pressão arterial sistólica e 12,9% na pressão arterial diastólica. Esses resultados

foram ainda melhores com a combinação de redução do peso e a dieta DASH, em comparação com apenas o consumo da dieta DASH<sup>31</sup>. Um terço dos pacientes no grupo tratamento tiveram a normalização da sua pressão arterial e o melhor resultado de acordo com Grotto *et al.*<sup>32</sup> foi que os indivíduos pré-hipertensos tiveram redução do risco relativo para doença cardiovascular de 1,37 para 2,86.

Alteração dos fatores de risco cardiovascular são mais comuns nos indivíduos pré-hipertensos do que nos normotensos. O estudo NHANES mostrou que 64% dos indivíduos pré-hipertensos têm um ou mais fatores de risco para doença cardiovascular (DCV)<sup>33</sup>; esse percentual aumenta para 94% em indivíduos com mais de 60 anos de idade. Em relação aos fatores de risco, os mais comuns nos indivíduos pré-hipertensos são: obesidade, dislipidemia, resistência à insulina, síndrome metabólica e diabetes. A microalbuminúria também é mais comum em indivíduos pré-hipertensos do que nos normotensos, além de alterações dos marcadores de resposta inflamatória como a proteína C reativa, o IL-6 e o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>18,34</sup>.

Em análise de uma coorte de indivíduos que participaram do estudo de Framingham, Quereshi *et al.*<sup>22</sup> observaram que os indivíduos pré-hipertensos possuem maior risco de desenvolver doença arterial coronariana e sofrerem infarto agudo do miocárdio.

Todas as observações citadas mostram que a pré-hipertensão representa um estágio inicial da hipertensão arterial, portanto todas as tentativas de mudança do curso clínico dessa doença podem ser efetivas.

No Trial of Preventing Hypertension (TROPHY)<sup>29</sup>, 722 participantes com níveis pressóricos compatíveis com a pré-hipertensão foram randomizados para receber candesartan 16 mg ou placebo durante dois anos e todos os participantes foram orientados quanto à mudança do estilo de vida. Após dois anos do estudo, 40,4% do grupo placebo evoluiu com remissão da pré-hipertensão, enquanto no grupo candesartan apenas 3,6% do grupo evoluiu com remissão. Após quatro anos, 63% do grupo placebo apresentou remissão da pré-hipertensão, enquanto a remissão foi de 53,2% no grupo candesartan. Assim, os benefícios em dois anos da terapia medicamentosa para a prevenção da hipertensão foram mínimos.

Muitos estudos demonstram a eficácia das dietas de forma isolada ou em combinação com modificações do estilo de vida na redução da pressão arterial, tanto em pacientes pré-hipertensos como nos hipertensos. O consumo da dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), que é rica em frutas, legumes, verduras, grãos integrais, leite e derivados com teor de gordura baixo e pobre em gordura saturada, resultou em queda significativa da pressão arterial em pacientes com pré-hipertensão<sup>35</sup>.

No estudo Optimal Macro-Nutrient Intake-Heart (OMNI), que foi baseado na dieta DASH modificada, ou seja, com mais proteínas e gordura insaturada e menos carboidrato, também houve redução importante da pressão arterial<sup>36</sup>. O estudo PREMIER combinou os efeitos da dieta DASH, atividade física e redução de peso em três grupos de pacientes pré-hipertensos e hipertensos num período de 18 meses<sup>37,38</sup>. Nesse estudo, foi observado que os grupos que tiveram maior frequência nas sessões multiprofissionais, uma abordagem individualizada, além da prática esportiva e o seguimento da dieta DASH, apresentaram maior redução nos níveis pressóricos, tanto nos pacientes pré-hipertensos como os hipertensos.

O Seventh Joint National Committee (JNC 7) (2003) e a Sociedade Européia de Cardiologia (ESC) recomendam a modificação do estilo de vida para os indivíduos pré-hipertensos sem diabetes ou doença renal crônica. Fica claro que, além da modificação do estilo de vida, esses pacientes necessitam de uma prática regular de atividade física e seguir uma dieta apropriada. Embora essas *diretrizes* tenham sido publicadas antes do estudo TROPHY, o cenário da pré-hipertensão continua sendo o mesmo.

A ESC advoga que a estratificação de risco é baseada nos fatores de risco e o tratamento medicamentoso somente é recomendado para os pacientes pré-hipertensos complicados ou na presença de três ou mais fatores de risco, síndrome metabólica ou lesão de órgão-alvo. Ao contrário do estudo TROPHY, a diretriz de hipertensão arterial da ESC publicada em 2007 não recomenda tratamento farmacoterápico para pacientes pré-hipertensos não complicados.

## CONCLUSÕES

Apesar da variabilidade que pode haver no estudo TROPHY, não se sabem o significado real e o custo benefício de se optar pelo tratamento farmacoterápico, sendo assim a mudança no estilo de vida o tratamento de escolha para os pacientes pré-hipertensos. Além disso, há uma batalha a ser vencida que é o controle pressórico em milhões de pacientes com a hipertensão já instalada.

## REFERÊNCIAS

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
2. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension*. 2007;49:69-75.
3. Harshfield GA, Dong Y, Kapuku GK, Zhu H, Hanevold CD. Stress-induced sodium retention and hypertension: a review and hypothesis. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11:29-34.
4. Lopes HF, Bortolotto LA, Szejf C, Kamitsuji CS, Krieger EM. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. *Hypertension*. 2001;38:616-20.
5. Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:626S-642S.

6. Timio M, Verdecchia P, Venanzi S, Gentili S, Ronconi M, Francucci B, et al. Age and blood pressure changes. A 20-year follow-up study in nuns in a secluded order. *Hypertension*. 1988;12:457-61.
7. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17:217-22.
8. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension*. 1999;34:724-8.
9. Kaplan N. *Clinical Hypertension*. 9.ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
10. Droyvold WB, Midthjell K, Nilsen TI, Holmen J. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:650-5.
11. Papadopoulos DP, Makris TK, Krespi PG, Poulakou M, Stavroulakis G, Hatzizacharias AN, et al. Adiponectin and resistin plasma levels in healthy individuals with prehypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7:729-33.
12. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med*. 2004;164:2126-34.
13. Sim MK, Qui XS. Angiotensins in plasma of hypertensive rats and human. *Regul Pept*. 2003;111:179-82.
14. Kaibe M, Ohishi M, Ito N, Yuan M, Takagi T, Terai M, et al. Serum interleukin-15 concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:1019-25.
15. Jin X, Xia L, Wang LS, Shi JZ, Zheng Y, Chen WL, et al. Differential protein expression in hypertrophic heart with and without hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Proteomics*. 2006;6:1948-56.
16. Escobales N, Crespo MJ. Oxidative-nitrosative stress in hypertension. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005;3:231-46.
17. Lee JH, Hwang SY, Kim EJ, Kim MJ. Comparison of risk factors between prehypertension and hypertension in Korean male industrial workers. *Public Health Nurs*. 2006;23:314-23.
18. King DE, Egan BM, Mainous AG, 3rd, Geesey ME. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6:562-8.
19. Moriel P, Plavnik FL, Zanella MT, Bertolami MC, Abdalla DS. Lipid peroxidation and antioxidants in hyperlipidemia and hypertension. *Biol Res*. 2000;33:105-12.
20. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brenner SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904.
21. Shaper AG, Pocock SJ, Phillips AN, Walker M. Identifying men at high risk of heart attacks: strategy for use in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:474-9.
22. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
23. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-62.
24. Catena C, Zingaro L, Casaccio D, Sechi LA. Abnormalities of coagulation in hypertensive patients with reduced creatinine clearance. *Am J Med*. 2000;109:556-61.
25. Cottone S, Mule G, Nardi E, Vadala A, Guarneri M, Briolotta C, et al. Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial activation in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19:313-8.
26. Eriksson KM, Westborg CJ, Eliasson MC. A randomized trial of lifestyle intervention in primary healthcare for the modification of cardiovascular risk factors. *Scand J Public Health*. 2006;34:453-61.
27. Greenberg J. Are blood pressure predictors of cardiovascular disease mortality different for prehypertensives than for hypertensives? *Am J Hypertens*. 2006;19:454-61.
28. Cohen JD. Managing hypertension: state of the science. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8:5-11.
29. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354:1685-97.
30. Marquez-Celedonio FG, Texon-Fernandez O, Chavez-Negrete A, Hernandez-Lopez S, Marin-Rendon S, Berlin-Lascrain S. [Clinical effect of lifestyle modification on cardiovascular risk in prehypertensives: PREHIPER I study]. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:86-90.
31. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10.
32. Grotto I, Grossman E, Huerta M, Sharabi Y. Prevalence of prehypertension and associated cardiovascular risk profiles among young Israeli adults. *Hypertension*. 2006;48:254-9.
33. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med*. 2004;164:2113-8.
34. Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens*. 2004;17:568-73.
35. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336:1117-24.
36. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*. 2005;294:2455-64.
37. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*. 2003;289:2083-93.
38. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:485-95.