

Pré-hipertensão e risco cardiovascular global

Prehypertension and global cardiovascular risk factors

Antonio Felipe Sanjuliani¹

RESUMO

A pré-hipertensão e a pressão arterial normal-alta fazem parte de uma categoria de pressão arterial que é a precursora da hipertensão arterial e estão associadas com o aumento da morbidade e da mortalidade por doenças cardiovasculares. Essas associações são mais fortes nos indivíduos portadores de *diabetes mellitus*. É interessante notar que essa categoria de pressão arterial parece estar mais relacionada com o aumento do risco de infarto do miocárdio e de doenças coronarianas que com o do risco de acidente vascular encefálico. Também tem sido registrado que os outros fatores de risco para as doenças cardiovasculares e as doenças cardiovasculares anatômicas e subclínicas (aumento do índice de massa e do diâmetro interno do ventrículo esquerdo e espessamento da camada íntima-média da carótida) são mais prevalentes na presença da pré-hipertensão. Alguns estudos mostraram, recentemente, que em indivíduos com pressão arterial normal-alta, quando comparados aos normotensos, predominam os fatores de risco metabólico e da síndrome metabólica. Mesmo nos indivíduos saudáveis, aqueles com pressão normal-alta apresentaram concentrações plasmáticas reduzidas de adiponectina e sinais precoces de disfunção endotelial e de estresse oxidativo.

PALAVRAS-CHAVE

Pré-hipertensão, pressão arterial normal-alta, doença cardiovascular, fatores de risco cardiovascular.

ABSTRACT

The prehypertension and the high-normal blood pressure are a precursor of hypertension and are associated with excess morbidity and deaths from cardiovascular disease. This association is pronounced among individuals with *diabetes mellitus*. Interestingly, prehypertension appears to be associated with an increase risk of myocardial infarction and coronary artery disease but not stroke. Also have been demonstrated that cardiovascular risk factors and subclinical anatomic cardiovascular disease (left ventricular mass index, left ventricular internal diameter, and carotid artery intima-media thickness), increase across blood pressure categories from normotension to hypertension. Recently, some studies have found that individuals with high-normal blood pressure had higher prevalence of cardiovascular and metabolic risk factors and metabolic syndrome than those with normal blood pressure, even if healthy, they showed reduced adiponectin values, early signs of endothelial dysfunction, and oxidative stress.

KEYWORDS

Prehypertension, high-normal blood pressure, cardiovascular disease, cardiovascular risk factors.

INTRODUÇÃO

A incorporação de uma nova categoria de pressão arterial (PA) – apresentada em maio de 2003 pelo The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) –, chamada de pré-

hipertensão (pressão arterial sistólica: 120-139 mmHg ou diastólica: 80-89 mmHg)¹, além de alocar imediatamente muitos indivíduos que eram considerados normotensos para esse novo estágio de PA, criou uma certa confusão e, sobretudo, resistência a esse conceito, a despeito da importância dessa nova categoria de PA.

Recebido: 13/2/2009 Aceito: 14/4/2009

¹ Professor adjunto e coordenador da disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental-Clinex da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).
Correspondência para: Hospital Universitário Pedro Ernesto. Av. 28 de Setembro, 87, 3º andar, sala 363, Vila Isabel – 20551-030 – Rio de Janeiro, RJ. Telefones: (21) 2254-3800/(21) 2587-6836. E-mail: sanjuliani@gmail.com

Os dados obtidos por meio de metanálises de grandes estudos observacionais apontam que tanto a pressão arterial sistólica (PAS) quanto a diastólica (PAD) são variáveis independentes e similarmente preditivas da mortalidade cardiovascular². A pré-hipertensão¹ e a pressão arterial “normal-alta”, definidas pela European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology (PAS: 130-139 mmHg ou PAD: 85-89 mmHg)³, são precursoras da hipertensão arterial (HA)^{4,5}, e vários estudos associam-nas ao aumento de riscos cardiovasculares e da mortalidade decorrente deles^{6,7}. Também tem sido descrito que essas modalidades de PA se agregam aos fatores de risco cardiovascular e estariam relacionadas ao aumento na incidência de diabetes tipo 2 e da síndrome metabólica⁸. Além disso, alguns estudos mostram que a PA normal-alta também corresponde à redução da sensibilidade à insulina⁹, ao aumento do índice de massa corpórea¹⁰, à diminuição da adiponectina¹⁰, ao aumento da proteína C reativa¹¹, à obesidade visceral e à microalbuminúria¹².

PRÉ-HIPERTENSÃO E RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE HIPERTENSÃO

Alguns estudos apontam a pré-hipertensão como precursora da hipertensão arterial^{7,13}. A observação do comportamento da PA durante 50 anos, em 5.181 participantes do estudo de Framingham, revelou que os indivíduos classificados como pré-hipertensos evoluíram para o estágio de hipertensão arterial com maior frequência que os indivíduos normotensos⁷. A figura 1 demonstra o risco cumulativo para o desenvolvimento de hipertensão durante um período de seguimento nos indivíduos portadores de pré-hipertensão e nos normotensos. O risco para o desenvolvimento de HA foi significativamente maior naqueles com pré-hipertensão (RR: 2,0; 95% IC, 1,9-2,2), comparados com os normotensos⁷.

A observação de um estudo prospectivo em indivíduos portadores de pré-hipertensão, que incluiu em seu desenho o desenvolvimento de HA clínica como um dos desfechos maiores, mostrou que, após quatro anos de seguimento, aproximadamente dois terços dos pré-hipertensos (63,0%) evoluíram para o *status* de hipertensos¹³. No mesmo estudo¹³ também se constatou que, após dois anos de seguimento, 40,4% dos pré-hipertensos que receberam apenas placebo evoluíram para o *status* de hipertensos, enquanto apenas 13,6% dos pré-hipertensos que receberam tratamento ativo com candesartan evoluíram para a categoria de HA ($p < 0,001$ versus grupo placebo).

Considerando a estimativa de 65 milhões de pré-hipertensos nos Estados Unidos⁷ e que 25 milhões desses indivíduos têm valores de PA semelhantes ao estudo citado¹³, pode-se estimar que a HA vai se desenvolver em aproximadamente 16 milhões dessas pessoas nos próximos quatro anos.

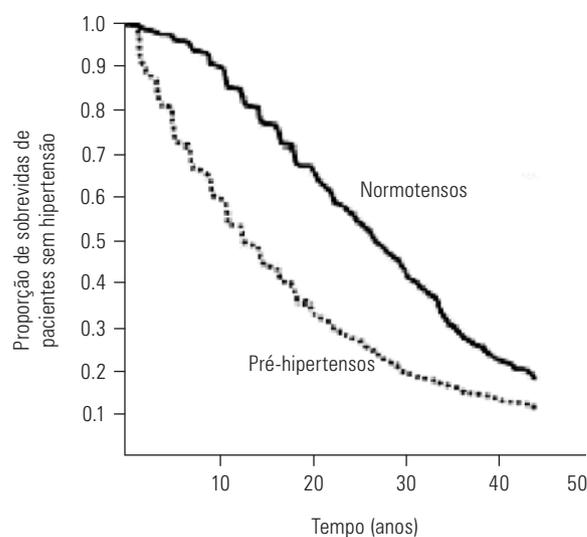


Figura 1. Sobrevida de pacientes sem hipertensão observada em indivíduos com pré-hipertensão e normotensos, em um coorte do estudo de Framingham, utilizando-se análise de Kaplan-Meier. A linha sólida representa os indivíduos normotensos e a pontilhada, os pré-hipertensos. Adaptado de Qureshi AI *et al.*⁷.

PRÉ-HIPERTENSÃO E RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A análise de vários estudos epidemiológicos revela que a pré-hipertensão está associada ao aumento no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares^{7,14-16}. Liszka *et al.*¹⁴ analisaram o comportamento dos participantes do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES — 1971-1975) por um período de 18 anos, com o objetivo de avaliar os riscos de doenças cardiovasculares (acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca) para os indivíduos com pré-hipertensão e os normotensos. Nesse estudo, a pré-hipertensão estava relacionada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares (HR: 1,79; 95% IC, 1,40-2,24) na análise não ajustada. Quando essa análise foi ajustada para os fatores de risco cardiovascular, a relação entre a pré-hipertensão e as doenças cardiovasculares diminuiu, mas ainda assim persistiu (HR: 1,32; 95% IC, 1,06-1,65) (Tabela 1). Nesse estudo longitudinal de coorte populacional, a pré-hipertensão também foi associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares maiores, independentemente da presença de outros fatores de risco cardiovascular.

É curioso notar que, entre as 11.116 pessoas, de um coorte de indivíduos que participaram do estudo de Framingham, observadas durante um período médio de $9,9 \pm 1,0$ anos, a presença da pré-hipertensão não foi associada ao aumento do risco relativo de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi)⁷. A taxa de eventos para o AVEi foi de 0,6% para os pré-hipertensos e 3,6% para os hipertensos⁷. Após ajuste para outros fatores de

Tabela 1. Probabilidade relativa (*hazard ratio*) para o desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico ou insuficiência cardíaca em diferentes categorias de pressão arterial

Características	Hazard ratio (95% IC)
Modelo 1 (não ajustado)*	
Hipertensão (sistólica \geq 140 mmHg ou diastólica \geq 90 mmHg)	4,96 (4,14-5,94)
Pré-hipertensão (sistólica 120-139 mmHg ou diastólica 80-89 mmHg)	1,79 (1,43-2,24)
Normal-alta (sistólica 130-139 mmHg ou diastólica 85-89 mmHg)	2,13 (1,64-2,76)
Normal (sistólica $<$ 120 mmHg e diastólica $<$ 80 mmHg)	1,00
Modelo 2 (ajustado)*	
Hipertensão (sistólica \geq 140 mmHg ou diastólica \geq 90 mmHg)	2,37 (1,95-2,89)
Pré-hipertensão (sistólica 120-139 mmHg ou diastólica 80-89 mmHg)	1,32 (1,05-1,65)
Normal-alta (sistólica 130-139 mmHg ou diastólica 85-89 mmHg)	1,42 (1,09-1,84)
Normal (sistólica $<$ 120 mmHg e diastólica $<$ 80 mmHg)	1,00

IC = intervalo de confiança. * Modelo 1 não ajustado. Modelo 2 é ajustado para idade, sexo, raça, tabagismo, índice de massa corpórea, exercício, colesterol total, diabetes, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico presentes na fase inicial do estudo. Adaptado de Liszka et al.¹⁴

risco cardiovascular, a pré-hipertensão não foi relacionada ao aumento no risco de AVEi (RR: 2,2; 95% IC, 0,5-9,3). O risco de todos os tipos de AVE também não foi maior para os indivíduos pré-hipertensos, comparados aos normotensos (RR: 2,3; 95% IC, 0,8-6,3)⁷. Nesse mesmo estudo, foi observado, após ajuste para outros fatores de risco de doença cardiovascular, que a pré-hipertensão foi significativamente associada ao aumento do risco de infarto agudo do miocárdio (RR: 3,5; 95% IC, 1,6-7,5). O risco de doença coronária aterosclerótica também foi maior para pré-hipertensos (RR: 1,7; 95% IC, 1,2-2,4), quando comparados com os normotensos⁷.

O clássico estudo de Vasan et al.¹⁵, que investigou a associação entre as diferentes categorias de PA e a incidência de doenças cardiovasculares em 6.859 participantes do estudo de Framingham, mostrou que a incidência cumulativa de doenças cardiovasculares em dez anos, nos indivíduos, entre 35 e 64 anos, que tinham PA normal-alta foi de 4% (95% IC, 2%-5%) para mulheres e 8% (95% IC, 6%-10%) para homens. Nos indivíduos com idade entre 65 e 90 anos, a incidência dessas doenças foi de 18% (95% IC, 12%-23%) para mulheres e 25% (95% IC, 17%-34%) para homens. Comparados com os normotensos, os indivíduos com PA normal-alta apresentaram um fator de risco ajustado de 2,5 (95% IC, 1,6-4,1) para mulheres

e 1,6 (95% IC, 1,1-2,2) para homens, concluindo-se, assim, que a PA normal-alta correspondia ao aumento das doenças cardiovasculares¹⁵.

A análise prospectiva de um coorte com 8.960 adultos de média idade, participantes do estudo The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC study), mostrou, após o ajuste para os fatores demográficos e de risco cardiovascular, que o risco relativo de incidência de doenças cardiovasculares foi 133% maior para os indivíduos com PA normal-alta quando comparados àqueles com PA ótima (PAS $<$ 120 mmHg e PAD $<$ 80 mmHg)¹⁶. É importante ressaltar que a doença coronária foi a responsável pela grande maioria dos eventos cardiovasculares nesses indivíduos e, embora o número médio de AVE tenha sido muito reduzido em todas as categorias de PA estudada (ótima, normal e norma-alta), não se registrou aumento significativo de AVE naqueles com PA normal-alta, comparados com os de PA ótima¹⁶.

A avaliação de subgrupos desse estudo¹⁶ revelou uma importante heterogeneidade entre a relação de pré-hipertensão e a incidência de eventos cardiovasculares. O efeito da pré-hipertensão sobre esses eventos foi especialmente pronunciado nos indivíduos negros, diabéticos, obesos e com níveis de LDL-colesterol relativamente reduzidos.

Mais recentemente Toprak et al.¹⁷, avaliando a associação entre pré-hipertensão e as variáveis de risco de doenças cardiovasculares em adultos jovens (20-44 anos), brancos e negros, em um coorte de 1.379 participantes do The Bogalusa Heart Study (BHS), registraram a prevalência de pré-hipertensão significativamente maior em homens que em mulheres (35% vs. 22%) e maior em negros que em brancos (29% vs. 27%). Comparados com os normotensos, os pré-hipertensos tiveram pior perfil de risco cardiovascular, apresentando significativo aumento (após ajuste para idade, sexo e raça) do índice de massa corpórea, pressão de pulso, circunferência da cintura, glicemia de jejum, insulina, LDL-col/HDL-col e triglicérides, assim como passaram mais horas assistindo à televisão. O estudo de Toprak et al.¹⁷ também evidenciou que os pré-hipertensos, quando comparados aos normotensos, apresentaram valores significativamente mais elevados da massa do ventrículo esquerdo (VE) (150 ± 47 vs. 125 ± 40 g), índice de massa do VE (35 ± 10 vs. 31 ± 9 g/altura^{2,7}), diâmetro interno do VE ($5,2 \pm 0,7$ vs. $4,9 \pm 0,6$ cm) e espessamento da camada íntima-média da carótida ($0,78 \pm 0,13$ vs. $0,71 \pm 0,11$ mm), após ajuste para idade, sexo e raça. Em razão desses dados, a prevalência de hipertrofia de VE e a dilatação do VE foram muito mais elevadas nos pré-hipertensos em comparação aos normotensos (8,8% vs. 3,6% e 28% vs. 14%), respectivamente.

A importante mensagem do estudo de Toprak et al.¹⁷ é que os fatores de risco cardiovascular e as alterações anatômicas

subclínicas cardiovasculares estão mais pronunciados nos adultos jovens pré-hipertensos e que essa situação é particularmente mais relevante, nesses adultos jovens, em homens e negros.

O potencial impacto da pré-hipertensão é grande. A avaliação do risco populacional atribuído (RPA), que representa a proporção da doença na população total que poderá ser prevenida se o fator de risco for eliminado, mostrou que, em um coorte populacional específico, aproximadamente 16% dos casos de eventos cardiovasculares poderiam ser evitados se fosse eliminada a PA normal-alta¹⁶. Entre os negros, obesos e diabéticos, a eliminação da PA normal-alta pode prevenir até 33,4%, 36% e 40%, respectivamente, os novos casos de doenças cardiovasculares¹⁶. É importante lembrar que os fatores de risco cardiovascular podem estar agregados aos pacientes e, assim, o RPA pode, muitas vezes, superestimar o efeito de um único fator de risco como a pré-hipertensão.

PRÉ-HIPERTENSÃO E DIABETES MELLITUS TIPO 2

Como mencionado neste texto, vários estudos têm mostrado o impacto da pré-hipertensão sobre a incidência de doenças cardiovasculares. Além disso, outros estudos procuram avaliar se a presença de diabetes nessa categoria de PA pode influenciar no desenvolvimento delas. Um total de 2.629 participantes do The Strong Heart Study (SHS), que não apresentavam HA e/ou doenças cardiovasculares no momento da inclusão do estudo, foram acompanhados durante 12 anos para se observar a incidência dessas doenças¹⁸. Aproximadamente 42% dos participantes tinham diabetes tipo 2. A pré-hipertensão foi mais prevalente nos pacientes diabéticos, em comparação aos não diabéticos (59,4% vs. 48,2%, $p < 0,001$ ajustado para idade). A *hazard ratio* para doenças cardiovasculares entre os participantes com pré-hipertensão e diabetes foi de 3,7 (95% IC; 2,66-5,15), entre aqueles com pré-hipertensão, de 1,8 (1,28-2,54) e entre os diabéticos, de 2,9 (2,03-4,16), em comparação com os participantes não diabéticos e com PA normal¹⁸.

Assim, os dados do SHS revelaram que nos indivíduos não diabéticos a pré-hipertensão aumentou o risco de doenças cardiovasculares em 1,8 vez, em comparação com os normotensos, proporcionando um aumento absoluto de 6 eventos cardiovasculares/1.000 indivíduos/ano¹⁸. A presença apenas de diabetes aumentou o risco para 2,9 vezes, em comparação com os normotensos não diabéticos. Quando se avaliaram os pré-hipertensos e diabéticos, o risco de doenças cardiovasculares aumentou para 3,7 vezes, representando aumento absoluto de 19 eventos cardiovasculares/1.000 indivíduos/ano.

O comprometimento da tolerância à glicose e/ou à glicemia de jejum também pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares nos pré-hipertensos¹⁸.

PRÉ-HIPERTENSÃO E FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO

Poucos estudos populacionais foram realizados para avaliar a associação da pré-hipertensão com outros fatores de risco cardiovascular como a disfunção endotelial, o aumento da inflamação, o estresse oxidativo e a redução da adiponectina. Mais recentemente, Bo *et al.*¹⁹, avaliando associação entre a PA normal-alta e os chamados fatores de risco cardiometabólico em 1.658 indivíduos, com idade entre 45 e 64 anos, registraram a prevalência da síndrome metabólica (classificação ATP III) significativamente maior nos indivíduos com PA normal-alta, comparados aos com PA normal (39,5% vs. 8,3%; $p < 0,001$); diferença semelhante também foi constatada quando a definição da síndrome metabólica seguiu a classificação da International Diabetes Federation (IDF) (41,4% vs. 7,6%; $p < 0,001$). Cabe ressaltar que a elevada prevalência da síndrome metabólica nesses indivíduos com PA normal-alta pode simplesmente refletir o fato de os indivíduos que foram definidos como portadores da síndrome metabólica já terem a PA normal-alta como um dos componentes da síndrome e aqueles com PA normal necessitarem de três componentes, não incluindo a PA, para atingir os critérios de diagnóstico da síndrome, e aqueles com PA normal-alta requererem apenas dois critérios.

No estudo de Bo *et al.*¹⁹, a avaliação dos indivíduos com índice de massa corpórea normal e nenhum outro fator de risco cardiovascular e/ou metabólico e sem diferenças significativas nas variáveis antropométricas e metabólicas mostrou que os níveis de adiponectina e do *status* antioxidante total (TAS) estavam significativamente reduzidos e os valores de nitrotirosina, E-selectina, molécula de adesão intracelular (ICAM) e molécula de adesão vascular (VCAM) se apresentavam muito mais elevados nos indivíduos com PA normal-alta, comparados àqueles com PA normal. A associação de adiponectina, TAS, nitrotirosina, E-selectina, ICAM e VCAM com a PA normal-alta também foi confirmada por meio de análise de regressão múltipla (Tabela 2)¹⁹.

CONCLUSÕES

Inúmeros estudos apontam a forte associação entre os níveis de pressão arterial, na categoria chamada de pré-hipertensão, com os fatores de risco e as doenças cardiovasculares. Considerando-se a elevada prevalência da HA, com uma estimativa de aproximadamente 1,5 bilhão de adultos hipertensos em 2025, e os efeitos deletérios da elevação da pressão arterial, mesmo em níveis ainda não classificados como hipertensão, sobre a saúde do coração, impõe-se fortemente a necessidade de modificações importantes no estilo de vida dos indivíduos nessa categoria de PA.

Tabela 2. Associação das adipocinas, marcadores de inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial com diferentes categorias de pressão arterial. Análise de regressão múltipla em indivíduos sem fatores de risco cardiometabólico

Variável	β: 95% IC		
	PA ótima	PA normal	PA normal-alta
Adiponectina (ng/mL)	1	-1550,3; -3113,7 13,1	-4315,3; -5916,4 -2654,2*
Resistina (ng/mL)	1	0,4; -0,2 1,1	0,3; -0,4 0,9
PCR (mg/L)	1	0,02; -0,4 0,5	0,3; -0,2 0,8
Nitrotirosina (nmol/mL)	1	0,3; -0,5 1,1	1,2; 0,3 2,1*
TSA (mmol/L)	1	-0,05; -0,2 0,1	-0,15; -0,3 -0,04**
E-selectina (ng/mL)	1	0,6; -8,7 9,8	11,7; 1,8 21,6**
ICAM (ng/mL)	1	0,1; -0,05 0,3	0,3; 0,1 0,5*
VCAM (ng/mL)	1	0,1; -0,1 0,2	0,3; 0,1 0,5*

IC = intervalo de confiança; PA = pressão arterial; PCR = proteína C reativa; TSA = status antioxidante total; ICAM = molécula de adesão intercelular; VCAM = molécula de adesão vascular. Análise de regressão múltipla após ajuste para idade, sexo e IMC. * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$. Adaptado de Bo et al.¹⁹.

REFERÊNCIAS

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, 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;289:2560-71.
- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
- Leitschuh M, Cupples LA, Kannel W, Gagnon D, Chobanian A. High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1991;17:22-7.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358:1682-6.
- 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.
- Qureshi AI, Suri MFK, Kirmani JF, Divani AA, Mohammad Y. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke*. 2005;36:1859-63.
- National Institute of Health. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Kanauchi M, Yamano S, Kanauchi K, Saito Y. Homeostasis model assessment of insulin resistance, quantitative insulin sensitivity check index, and oral glucose insulin sensitivity index in nonobese, nondiabetic subjects with high-normal blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3444-6.
- Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care*. 2002;25:971-6.
- King DE, Egan BM, Mainous AG, Geesey ME. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. *J Clin Hypertens*. 2004;6:562-8.
- Kim BJ, Lee HJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Lee MH, et al. Comparison of microalbuminuria in 2 blood pressure categories of prehypertensive subjects. *Circ J*. 2007;71:1283-7.
- 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;345:1685-97.
- Liszka HA, Mainous AG, King DE, Everett CJ, Egan BM. Prehypertension and cardiovascular morbidity. *Ann Fam Med*. 2005;3:294-9.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *New Engl J Med*. 2001;345:1291-7.
- Kshirsagar AV, Carpenter M, Bang H, Wyatt SB, Colindres RE. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2006;119:133-41.
- Toprak A, Wang H, Chen W, Paul T, Ruan L, Srinivasan S, et al. Prehypertension and black-white contrasts in cardiovascular risk in young adults: Bogalusa Heart Study. *J Hypertens*. 2009;27:243-50.
- Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, Yeh J, Best LG, Fabsitz RR, et al. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2006;47(3):410-4.
- Bo S, Gambino R, Gentile L, et al. High-normal blood pressure is associated with a cluster of cardiovascular and metabolic risk factors: a population-based study. *J Hypertens*. 2009;27:102-8.