

GÊNESE E FATORES DE RISCO PARA A HIPERTENSÃO ARTERIAL

GENESIS AND RISK FACTORS FOR HYPERTENSION

Milena Motta de Almeida Gouveia¹, Camila Lima Dantas de Magalhães Feitosa², Audes Diógenes de Magalhães Feitosa^{1,2}

RESUMO

A patogênese da hipertensão arterial primária é multifatorial e altamente complexa, envolvendo a interação de numerosos mecanismos independentes ou interdependentes. Fatores genéticos, ativação de sistemas neuro-hormonais, obesidade e aumento da ingestão de sal na dieta, dentre outros, são implicados no desenvolvimento desta patologia. A hipertensão arterial, condição de elevada prevalência na população mundial, constitui-se no principal fator de risco para doença cardiovascular, sendo responsável direta por elevada morbimortalidade. O conhecimento mais aprofundado dos possíveis contribuintes para sua gênese e perpetuação é fundamental, servindo de guia para o desenvolvimento e instituição de terapias mais direcionadas, visando à redução do enorme impacto social desta doença.

Descritores: Hipertensão Arterial; Patogênese; Fator de Risco.

ABSTRACT

The pathogenesis of essential hypertension is multifactorial and highly complex, involving the interaction of numerous independent or interdependent mechanisms. Genetic factors, activation of neurohormonal systems, obesity and increased dietary salt intake, among others, are implicated in the development of this pathology. Essential hypertension, a condition of high prevalence in the world population, is the main risk factor for cardiovascular disease, being directly responsible for high morbidity and mortality. It is fundamental to have more thorough knowledge of the possible contributors to its genesis and perpetuation, serving as a guide for the development and institution of more targeted therapies, aiming at reducing the enormous social impact of this disease.

Keywords: Hypertension; Pathogenesis; Risk factor.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) constitui-se em uma das doenças mais comuns do mundo moderno. Dados atuais do Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos revelam que um em cada três adultos americanos tem esta morbidade, cerca de 75 milhões de pessoas.¹ No Brasil, a HA atinge 32,5% (36 milhões) dos indivíduos adultos.²

Esta patologia representa o principal fator de risco para doenças cardiovasculares,^{2,3} tornando-se uma das maiores responsáveis pela redução da expectativa de vida da população mundial. Estudos populacionais demonstraram que mais de 50% dos casos de morte por acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio ocorreram em portadores de hipertensão.⁴

Apesar de ser a HA um dos principais problemas de saúde pública, o número de hipertensos em tratamento adequado é pequeno. Uma revisão brasileira mostrou que as taxas de conhecimento (22 a 77%), tratamento (11,4% a 77,5%) e controle (10,1% a 35,5%) da pressão arterial (PA) variaram bastante, de acordo com a população estudada.⁵

Muitos são os fatores implicados no baixo percentual de controle da HA, desde a característica assintomática da doença à necessidade de instituição de tratamento prolongado, além do custo alto dos medicamentos e a presença de efeitos colaterais.^{6,7}

Torna-se primordial a sua detecção precoce, com enfoque nos possíveis fatores de risco implicados na gênese dessa condição de tamanho impacto social.

Entretanto, mais de 90% dos casos da chamada HA primária não têm uma causa estabelecida.⁸ O conhecimento mais amplo dos possíveis mecanismos envolvidos na sua etiologia levará ao desenvolvimento de terapias mais direcionadas, com consequente redução na morbimortalidade da doença cardiovascular a ela relacionada.

DEFINIÇÃO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

Existe uma variação normal na distribuição dos níveis tensionais em uma determinada população, de acordo com a raça, sexo e idade. Um ponto de corte para o estabelecimento dos níveis considerados anormais seria arbitrário. Talvez a definição

1. Hospital Dom Helder Câmara, Cabo de Santo Agostinho, PE, Brasil.

2. Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) da Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

mais útil para HA seja, portanto, o nível de pressão arterial que coloca o indivíduo sob maior risco de eventos cardiovasculares e, que quando tratado, resulte em maior benefício que prejuízo.⁹

Estudos observacionais têm demonstrado graus de associação entre o aumento da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e maior risco cardiovascular.¹⁰ Em uma meta-análise de estudos prospectivos, a elevação de 20mmHg na PAS e 10mmHg na PAD foi associada com o dobro do risco de morte por acidente vascular cerebral, doença cardíaca ou outra doença vascular.¹¹

Apesar da associação contínua entre elevação tensional e aumento do risco de eventos vasculares adversos, é necessária a categorização dos níveis de PA, para que decisões clínicas e medidas de saúde pública sejam tomadas.³ Em consonância com último documento da *American Heart Association* (AHA), publicado em 2017, a PA foi classificada em quatro níveis: normal, elevada, HA estágios 1 e 2 (com base na média de, pelo menos duas medidas da PA, no consultório médico por, no mínimo, duas ocasiões). Vide na Tabela 1 uma comparação da diretriz americana com a última brasileira e europeia.^{2,3,12}

O racional para essa nova categorização baseia-se em meta-análises de dados observacionais, demonstrando aumento do risco de eventos adversos com a elevação da PA normal para HA estágio 1.^{13,14}

GÊNESE

A manutenção da PA é essencial para a perfusão orgânica. A regulação em curto e longo prazos da PA envolve a ação integrada de múltiplos sistemas: cardiovascular, renal, neural, endócrino e de controle tissular local.

Podemos observar três subtipos hemodinâmicos distintos de HA, cuja prevalência varia acentuadamente com a idade. A Tabela 2 traz as principais características dos mesmos.⁸

Conforme o grau de interação e contribuição de cada um dos mecanismos envolvidos, teremos o surgimento dos diferentes subtipos hemodinâmicos de HA.

Mecanismos Renais

Observações clínicas e experimentais apontam como central o papel dos rins na regulação em longo prazo da PA, com reajuste na curva de pressão-natriurese presente em quase todas as formas de hipertensão crônica.^{15,16}

Em normotensos, a elevação tensional determina um aumento imediato na excreção renal de sódio, para diminuir o volume plasmático e normalizar a PA. Na hipertensão, ocorre o reajuste da curva de pressão-natriurese, sendo deslocada para a direita e sua inclinação reduzida nos indivíduos com HA sensível ao sal. Essa readaptação evita o retorno da PA ao normal, mantendo o equilíbrio hídrico à custa de elevação tensional.¹⁵⁻¹⁷

Fatores intra e extrarrenais, como ativação dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e nervoso simpático, o aumento de espécies reativas de oxigênio ou diminuição da síntese de óxido nítrico, atuam no reajuste da curva de pressão-natriurese, promovendo a redução da taxa de filtração glomerular ou aumento da reabsorção tubular renal de água e sódio.¹⁷

No entanto, os desencadeadores dessa readaptação renal na HA primária não são completamente compreendidos, embora o aumento excessivo de peso e fatores alimentares pareçam desempenhar um papel importante, uma vez que a hipertensão é rara em indivíduos caçadores não obesos habitando sociedades não industrializadas.^{3,17}

Tabela 2. Subtipos hemodinâmicos de HA e suas características.⁸

Subtipo hemodinâmico	Idade	Peculiaridades
HA sistólica em adultos jovens	17 – 25anos	25% dos homens; apenas 2% das mulheres. Secundária a hiperatividade simpática, levando ao aumento do débito cardíaco e rigidez da aorta.
HA diastólica da meia idade	30 – 50anos	Mais comum em homens. Associada ao ganho de peso. Há aumento da resistência vascular, levando a ativação neuro-hormonal e expansão do volume plasmático.
HA sistólica isolada em idosos	> 55anos	Mais comum em mulheres. O envelhecimento, com consequente acúmulo de colágeno (pouco distensível), determina endurecimento da aorta.

Tabela 1. Categorias de PA em adultos.*

Categoria da PA	2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/PhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA		2016 SBC/SBN/SBH		2018 ESH/ESC	
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Ótima					< 120	< 80
Normal	< 120	< 80	≤ 120	≤ 80	120 - 129	80 – 84
Elevada/ Pré-hipertensão/ Normal Alta	120 – 129	< 80	121 – 139	81 – 89	130 – 139	85 – 89
HA						
Estágio 1	130 – 139	80 – 89	140 – 159	90 – 99	140 – 159	90 – 99
Estágio 2	≥ 140	≥ 90	160 – 179	100 – 109	160 – 179	100 – 109
Estágio 3	-	-	≥ 180	≥ 110	≥ 180	≥ 110
Sistólica Isolada	-	-	≥ 140	< 90	≥ 140	< 90

* Indivíduos com PAS e PAD em 2 categorias devem ser designados pela categoria maior da PA. PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.³

Mecanismos Vasculares

Alterações funcionais e estruturais nas pequenas e grandes artérias têm substancial relevância na gênese e progressão da HA.

O endotélio disfuncionante, caracterizado pela produção deficiente de vasodilatadores derivados do endotélio (como o óxido nítrico) e maior liberação de substâncias vasoconstritoras, pró-inflamatórias, pró-trombóticas e de crescimento, finda por causar um desequilíbrio nos fatores responsáveis pela defesa contra a HA.¹⁸

Com o tempo, a disfunção endotelial, associada à ativação neuro-hormonal e resultante elevação da PA, determina o remodelamento dos vasos sanguíneos.

Nos pequenos vasos, ocorre aumento da espessura da túnica média em relação ao diâmetro de sua luz e rearranjo das células musculares lisas (remodelamento eutrófico interno), com aumento da resistência vascular sistêmica (principal marcador hemodinâmico da hipertensão diastólica). O remodelamento das grandes artérias, caracterizado pela hipertrofia das células musculares lisas e deposição de colágeno, resulta em maior rigidez vascular, marcador hemodinâmico da hipertensão sistólica isolada.⁸

Na origem dessa disfunção endotelial, estudos em animais forneceram evidências convincentes do papel causal da inflamação e estresse oxidativo.^{19,20}

Estudos transversais correlacionaram a elevação da proteína C-reativa (PCR), biomarcador sérico de inflamação, com rigidez arterial. Níveis elevados de PCR foram implicados, em estudos longitudinais, como marcadores de risco para o desenvolvimento de novos casos de HA e progressão acelerada de lesão de órgãos-alvo pela doença hipertensiva.²¹

O estresse oxidativo também contribui para a disfunção vasodilatadora da célula endotelial. Espécies reativas de oxigênio, como o ânion superóxido, resultam normalmente do seu metabolismo e desempenham funções biológicas fundamentais, como a participação na defesa contra micro-organismos invasores. Entretanto, condições patológicas (nas quais a taxa de produção de espécies reativas de oxigênio excede a capacidade de neutralização antioxidante do organismo) levam ao seu acúmulo, determinando, na via final, diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico. A menor concentração de óxido nítrico determina o surgimento e manutenção da HA por diversos mecanismos, como aumento da resistência vascular e do tônus adrenérgico, expansão volêmica e remodelamento vascular.¹⁹

A HA, por outro lado, também demonstrou causar estresse oxidativo e inflamação em estudos animais experimentais. Juntos, participam de um ciclo vicioso, amplificando-se e autoperpetuando-se.^{19,20}

Mecanismos Hormonais

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel central na homeostase da água e do sódio. Na HA, constitui-se em um dos principais fatores para disfunção endotelial e remodelamento vascular.^{8,9}

A renina, produzida pelas células justaglomerulares renais, cliva o angiotensinogênio em angiotensina I (AI), que por sua vez é convertida em angiotensina II (AII) pela enzima conversora de angiotensina (ECA). A ligação da AII aos receptores AT₁, acoplados à proteína G, ocasiona processos

celulares implicados no surgimento da elevação da PA, como vasoconstrição e remodelamento vascular, inflamação/produção de espécies reativas de oxigênio e maior liberação de aldosterona.⁸

A aldosterona, principal mineralocorticoide, atuando nos receptores das células do ducto coletor renal, promove maior reabsorção de sódio e expansão do volume plasmático.⁸

O SRAA se firmou, portanto, como um importante alvo terapêutico para controle da PA.

Mecanismos Neurais

A hiperatividade simpática foi demonstrada na HA primária em adultos jovens e em vários outros tipos de HA, incluindo aquela relacionada com a obesidade e apneia do sono.^{8,9}

A ativação do sistema nervoso simpático (SNS) determina: aumento do volume sistólico (via receptores α 1 e 2); aumento da frequência cardíaca (via receptores β 1); elevação da resistência vascular sistêmica (via receptor α 1); ativação do SRAA (via receptor β 1, mediador da liberação de renina renal).⁹

Tem sido crescente o interesse do papel do SNS na elevação tensional, com o desenvolvimento de técnicas para reduzir a atividade simpática, como a terapia de ativação de barorreceptores e a denervação renal por radiofrequência.^{9,22}

FATORES DE RISCO

Apesar da etiologia exata da HA primária permanecer imprecisa, podemos identificar numerosos fatores de risco que estão, estreitamente, e de forma independente, associados ao seu desenvolvimento.

HISTÓRIA FAMILIAR

Observa-se uma tendência à uniformidade dos níveis tensionais em indivíduos da mesma família, sendo maior a concordância da PA entre gêmeos monozigóticos do que dizigóticos e irmãos biológicos que adotivos que vivem no mesmo ambiente.^{23,24}

A HA é cerca de duas vezes mais comum em indivíduos que tem um ou os dois pais hipertensos.²⁴

No entanto, a influência genética, apesar de importante, não é determinante de forma isolada na patogênese da elevação tensional. Os fenótipos resultantes podem ser modulados por vários fatores ambientais, alterando assim a gravidade da elevação da PA e o momento de instalação da doença.²⁵

Os avanços recentes na genética oferecem oportunidades para descobrir as interações gênico-ambientais que também podem contribuir para a hipertensão, embora o sucesso até agora tenha sido limitado, principalmente, à identificação de formas raras de hipertensão monogênica.²⁵

Etnia

A HA em negros, quando comparada com indivíduos da raça branca, tende a ser mais frequente, de início mais precoce e apresentação mais grave.²⁶ Os seus determinantes não são completamente compreendidos, porém são fatores de risco possivelmente implicados o baixo nível socioeconômico, a dieta rica em sódio/pobre em potássio, além da má nutrição materna, associada ao baixo peso ao nascer, com consequente impacto no desenvolvimento renal e menor número de néfrons funcionantes.²⁷

Idade

O avanço da idade está associado com o aumento da PA, particularmente a pressão sistólica, e aumento da incidência da HA. Alterações na musculatura lisa e tecido conjuntivo dos vasos com o envelhecimento determinam o aumento dos níveis tensionais durante a vida do indivíduo, continuamente para o componente sistólico, enquanto a pressão diastólica aumenta até meados da sexta década, diminuindo progressivamente.^{3,8}

Dieta Rica em Sódio

A ingestão aumentada de sódio, frequentemente associada ao baixo consumo de potássio, está relacionada com maior risco de desenvolvimento de HA. No entanto, existe uma variabilidade individual das respostas da pressão arterial ao excesso e restrição de sódio alimentar, com implicação de um componente genético, permitindo dividir as pessoas em dois grupos: sensíveis ao sal e resistentes ao sal. Estima-se que cerca de 50-60% dos hipertensos sejam sensíveis ao sal.²⁸ Além dos polimorfismos genéticos, a sensibilidade ao sal aumenta com o envelhecimento, nos negros e portadores de diabetes *mellitus*, insuficiência renal crônica ou síndrome metabólica.^{8,28,29}

Obesidade

O ganho de peso está associado à elevação tensional.³⁰ Além do risco de HA, a obesidade aumenta o risco cardiovascular global e a mortalidade por todas as causas, como demonstrado em revisão do Estudo de Framingham.³¹

O aumento da pressão arterial em obesos, inicialmente determinado por aumento do débito cardíaco, também se deve a alterações como maior resistência vascular periférica e ativação do SRAA.³²

Nesse grupo de indivíduos, o aumento da resistência insulínica periférica e hiperinsulinemia foram implicadas como prováveis determinantes da HA, levando a hiperatividade simpática, expansão plasmática mediada pela maior reabsorção de sódio, suprarregulação dos receptores de All e disfunção endotelial.³²

A síndrome da apneia do sono é outro importante fator implicado no aumento da PA em obesos; os episódios repetidos de hipóxia levam a ativação do SNS, elevação da aldosterona plasmática e dos níveis de endotelina, com consequente aumento dos níveis pressóricos.³³

Ingestão de Álcool

O consumo de álcool em doses baixas ou moderadas (uma dose diária para mulher e até duas doses diárias para homem) está associado com redução da mortalidade por todas as causas e por doenças cardiovasculares. A redução do estresse, o efeito anti-inflamatório e antioxidante dos polifenóis ou ainda alterações no metabolismo do cálcio e do colesterol (com diminuição do LDL colesterol e elevação do HDL colesterol) foram implicados em tal redução.³⁴

Entretanto, o consumo abusivo de álcool (a partir de três a quatro doses por dia) consiste em uma das causas mais comuns de HA reversível.³⁵

A relação de risco-benefício na ingestão de bebidas alcoólicas é maior em adultos jovens, mais sujeitos ao consumo excessivo e compulsivo, além das consequências adversas da intoxicação aguda (como por exemplo, acidentes e violência). De fato, o uso abusivo de álcool consiste talvez na principal causa de morte prematura entre homens de 19 a 59 anos.

Os profissionais de saúde não devem, portanto, recomendar o consumo de álcool para os abstêmios, pela falta de dados de estudos randomizados e potenciais problemas que a ingestão alcoólica pode ocasionar, mesmo em indivíduos aparentemente de baixo risco.

Sedentarismo

O sedentarismo aumenta o risco para o desenvolvimento de HA, sendo a atividade física regular uma efetiva medida na redução da PA.³⁶ Na Tabela 3 observamos as modificações dos fatores de risco e seus efeitos sobre a PA.

Tabela 3. Modificações dos fatores de risco e seus efeitos sobre a PA.

Medida	Redução aproximada da PAS/PAD
Controle do peso	20-30% de diminuição da PA para cada 5% de perda ponderal ³⁷
Padrão alimentar	Redução de 6,7/3,5 mmHg ³⁸
Restrição do consumo de sódio	Redução de 2 a 7 mmHg na PAS e de 1 a 3 mmHg na PAD com redução progressiva de 2,4 a 1,5 g sódio/dia, respectivamente ³⁹
Moderação no consumo de álcool	Redução de 3,31/2,04 mmHg com a redução de 3-6 para 1-2 doses*/dia ⁴⁰
Atividade física diária	3,6/5,4 mmHg ⁴¹
Exercício aeróbico	2,1/1,7 em pré-hipertensos 8,3/5,2 mmHg em hipertensos ⁴²
Exercício resistido dinâmico	4,0/3,8 mmHg em pré-hipertensos Não reduz em hipertensos ⁴²

IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. *Uma dose contém cerca de 14g de etanol e equivale a 350 ml de cerveja, 150 ml de vinho e 45 ml de bebida destilada.⁴³

CONCLUSÃO

Apesar dos avanços no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos reguladores da PA e disponibilidade de drogas anti-hipertensivas efetivas e seguras, o controle subótimo desta doença persiste como o principal fator de risco de morte cardiovascular, sendo globalmente responsável por mais de sete milhões de mortes anualmente.

É de fundamental importância a identificação de possíveis fatores implicados no desenvolvimento da HA, com implementação de estratégias de controle efetivas e combinadas com educação comunitária e monitoramento-alvo dos indivíduos sob risco.²³

REFERÊNCIAS

1. <https://www.cdc.gov/bloodpressure/index.htm> Acessado em 11 de Março de 2018.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 supl 3):1-83.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison

Himmelfarb C, et al. 2017 ACC /AHA /AAPA /ABC /ACPM/ AGS/ APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(19):e127-e248.

4. Ford ES. Trends in mortality from all causes and cardiovascular disease among hypertensive and nonhypertensive adults in the United States. *Circulation*. 2011;123:1737-44.
5. Scala LC, Magalhães LB, Machado A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. In: Moreira SM, Paola AV; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2a. ed. São Paulo: Manole; 2015. p. 780-5.
6. Pierin AMG. A pessoa com hipertensão arterial em tratamento no ambulatório. *Rev Esc Enfermagem USP*. 1988; 22(3):273-82.
7. Kochar MS, Woods, KD. Controle da hipertensão: para enfermeiras e demais profissionais de saúde. 2ª ed. São Paulo (SP): Andrei; 1990.
8. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald, tratado de doenças cardiovasculares; Tradução de Alcir Costa Fernandes., et al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
9. Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J. *Oxford Handbook Of Nephrology and Hypertension*. Oxford University Press. 2edition. 2014
10. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899-911.
11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. 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.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al, ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 1 September 2018, Pages 3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
13. Guo X, Zhang X, Guo L, et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:703-16.
14. Shen L, Ma H, Xiang MX, et al. Meta-analysis of cohort studies of baseline prehypertension and risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2013; 112:266-71.
15. Rodriguez-Iturbe B, Romero F, Johnson RJ. Pathophysiological mechanisms of salt-dependent hypertension. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(4):655-72.
16. Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:61-84.
17. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*. 2012; 2(4):2393-442.
18. Münzel T1, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med*. 2008;40(3):180-96.
19. Wang D, Chen Y, Chabrashvili T, et al. Role of oxidative stress in endothelial dysfunction and enhanced responses to angiotensin II of afferent arterioles from rabbits infused with angiotensin II. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2783-9.
20. Briones AM, Touyz RM. Oxidative Stress and Hypertension: Current Concepts. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12:135-42.
21. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol*. 2008;79(8 Suppl):1544-51.
22. Krum H, Schlaich M, Whitboun R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: A multicenter safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;372:1275-81.
23. Page LB.. Epidemiology of hypertension. In: Genest, J. ed. *Hypertension*. 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1983. p. 683-99.
24. Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet*. 2009;41:677.
25. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res*. 2015;116:937-59.
26. Carson AP, Howard G, Burke GL, Shea S, Levitan EB, Muntner P. Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2011;57(6):1101-7.
27. Lopes AA, Port FK. The low birth weight hypothesis as a plausible explanation for the black/white differences in hypertension, non-insulin-dependent diabetes, and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1995;25(2):350-6.
28. Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:61-84.
29. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, et al., American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(3):e7.
30. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211-9.
31. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1867-72.
32. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005;45(1):9-14.
33. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
34. Malinski MK, Sesso HD, Lopez-Jimenez F, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and cardiovascular disease mortality in hypertensive men. *Arch Intern Med*. 2004;164(6):623-8.
35. Beilin LJ, Puddey IB. Alcohol and hypertension: an update. *Hypertension*. 2006;47(6):1035-8.
36. Diaz KM, Shimbo D. Physical activity and the prevention of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(6):659-68.
37. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):364-76.
38. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmaillzadeh A, Azadbakht L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(12):1253-61.
39. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2960-84.
40. Xin X, He J, Frontini MG, Ogdan LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2001;38(5):1112-7.
41. Dunn AL, Marcus BH, Kampert JB, Garcia ME, Kohl HW 3rd, Blair SN. Comparison of lifestyle and structured interventions to increase physical activity and cardiorespiratory fitness: a randomized trial. *JAMA*. 1999;281(4):327-34.
42. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e004473.
43. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(3):382-93.