



FRAGILITÀ E CUORE

Ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare nell'anziano

Hypertension and cardiovascular risk in the elderly

C. VITALE, M. FINI

Dipartimento di Scienze Mediche, Unità di Ricerche Cardiovascolari, IRCCS San Raffaele, Roma

Arterial hypertension is a major risk factor for cardiovascular (CV) morbidity and mortality also in the elderly. Isolated systolic hypertension is the most frequent form of arterial hypertension in this population and is due to both structural and functional changes in large arteries. These are responsible for the increase in systolic blood pressure with concomitant decrease in diastolic pressure. Although all antihypertensive drugs lower effectively blood pressure and reduce cardiovascular and cerebrovascular mortality and morbidity, arterial hypertension remains uncontrolled in most elderly patients.

Key words: Elderly • Hypertension • Stiffness

L'ipertensione arteriosa, definita dalle linee guida europee ESC/ESH (*European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*)¹ da valori di pressione sistolica > di 140 mmHg e di pressione diastolica > 90 mmHg, rappresenta uno dei principali fattori di rischio modificabile per la comparsa delle malattie cardio e cerebrovascolari e si stima che in Italia oltre il 50% della popolazione geriatrica di entrambi i sessi ne sia interessata². Numerosi studi clinici ed epidemiologici hanno evidenziato che la prevalenza dell'ipertensione arteriosa aumenta parallelamente con l'aumentare dell'età; tuttavia, nella popolazione geriatrica la forma di ipertensione arteriosa di più frequente riscontro è l'ipertensione sistolica isolata. Quest'ultima è caratterizzata da un aumento dei valori di pressione sistolica (≥ 140 mmHg) in presenza di normali valori di pressione diastolica. Nella meta-analisi di Staessen et al. la prevalenza di questa forma di ipertensione è risultata essere del 5% a 60 anni, del 12,6% a 70 anni e del 23,6% a 80 anni².

L'aumento dell'incidenza di ipertensione sistolica isolata con l'età è dovuta al progressivo irrigidimento dell'albero arterioso, conseguente sia al processo di invecchiamento sia alla prolungata esposizione ai fattori di rischio cardiovascolare. Infatti, l'aumento di rigidità arteriosa si associa a un aumento dei valori della pressione sistolica e differenziale (definita dalla differenza fra valori di pressione sistolica e diastolica). Con l'aumentare dell'età le componenti della pressione arteriosa si modificano in maniera differente e mentre i valori di pressione sistolica aumentano progressivamente e linearmente con l'aumentare dell'età e al progressivo irrigidimento dell'albero arterioso, la pressione diastolica raggiunge un plateau intorno alla sesta decade e poi decresce progressivamente con il passare delle decadi. Questo diverso andamento dei valori pressori è alla base dell'elevata prevalenza dell'ipertensione arteriosa sistolica isolata e dell'incremento della pressione di polso (o differenziale) nella popolazione geriatrica³⁻⁶.

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'incremento dei valori di pressione arteriosa con l'età, per quanto non siano ancora completamente noti, sono legati sia a modificazioni strutturali a carico dei vasi arteriosi sia ad alterazioni funzionali dei meccanismi di controllo omeostatico del circolo da parte del sistema nervoso. Le modificazioni strutturali che si associano all'*aging* e portano alla progressiva riduzione della *compliance* a carico dell'aorta e delle grandi arterie elastiche, sono conseguenti all'ispessimento della parete vasale, alla diminuzione della componente elastica delle arterie di capacità, che si associa a un contemporaneo aumento del



Fig. 1. Modificazioni anatomico-strutturali dei vasi arteriosi con l'età.

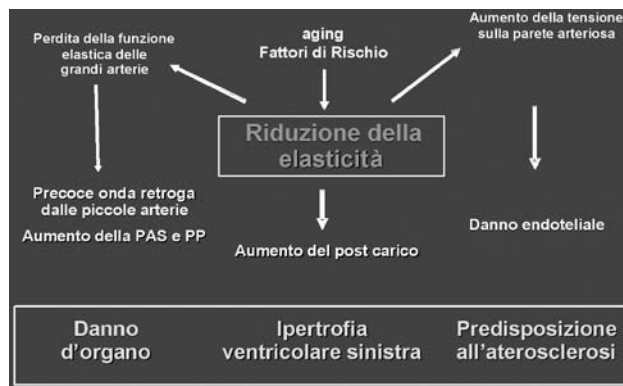
MACROSCOPICHE	MICROSCOPICHE
<p><u>Arterie di tipo elastico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ? calibro ? spessore parete ? lume 	<ul style="list-style-type: none"> ? spessore intima ? connettivo frammentazione e degenerazione dell'elastina ? depositi lipidici e calcio
<p><u>Arterie di tipo muscolare</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ? spessore intima ? lume 	

tessuto connettivo e alla progressiva diffusione del processo di aterosclerosi^{7,8} (Fig. 1). Il progressivo irrigidimento arterioso porta a una ridotta capacità delle arterie di capacitanza ad ammortizzare il flusso di sangue emesso a ogni sistole dal cuore e a un conseguente aumento della velocità di trasmissione dell'onda di pressione in periferia. A quest'aumento di velocità di trasmissione dell'onda sfingica si associa un aumento di trasmissione dell'onda riflessa che ritorna dalla periferia che favorisce un aumento dei valori pressori sistolici e a una riduzione dei valori pressori diastolici. Queste alterazioni causano da una parte un aumento del sovraccarico al ventricolo sinistro, che si associa alla comparsa di ipertrofia ventricolare sinistra e insufficienza cardiaca, soprattutto di tipo diastolico e soprattutto nel sesso femminile, e dall'altra a un mancato rialzo pressorio nella fase protodiastolica, che riducendo i valori della pressione arteriosa diastolica e compromettendo la pressione di perfusione coronarica, facilita la comparsa di ischemia a livello del miocardio^{9,10}. Le modificazioni funzionali che si associano all'invecchiamento sono costituite da una ridotta risposta alla stimolazione beta-adrenergica in presenza di una risposta alfa-adrenergica immo modificata e sono alla base della maggiore vasocostrizione a livello delle fibrocellule muscolari lisce di parete e alla maggiore variabilità del profilo pressorio nell'arco delle 24 ore¹¹⁻¹³ (Fig. 2).

Inoltre, la presenza di disfunzione endoteliale associata sia, in maniera indipendente, all'età (Celermajer) che alla presenza di ipertensione arteriosa, nonché degli altri fattori di rischio cardiovascolare, determina non solo una minore disponibilità di NO, il principale mediatore della funzione endoteliale, e prostaciline ma anche un aumento dei livelli circolanti di endotelina-1, catecolamine e angiotensina II e di fattori ad azione vasocostrittrice, con un'alterazione sia del tono vascolare sia dei meccanismi di omeostasi vascolare^{14,15}.

Anche le modificazioni della funzionalità renale che si osservano nel paziente geriatrico, quali la riduzione dei livelli di renina sia basali sia dopo stimolazione, la compromissione della perfusione renale, della *clearance* della creatinina, della capacità di diluizione e concentrazione delle urine e la minore capacità di eliminare il carico sodico possono influire sull'incremento della pressione arteriosa.

Fig. 2. Conseguenze della ridotta elasticità delle grandi arterie.



Numerosi studi epidemiologici, clinici e di intervento hanno dimostrato in maniera inequivocabile il ruolo dell'ipertensione arteriosa come fattore di rischio cardio e cerebrovascolare, evidenziando non solo la stretta relazione fra incremento progressivo dei livelli pressori e sviluppo di complicanze maggiori, quali ictus ischemico e infarto miocardico, ma anche parallelamente l'efficacia della riduzione dei valori pressori, indipendentemente dalla molecola antipertensiva utilizzata, nel ridurre tale rischio¹¹⁶.

Una metanalisi di 61 studi ha evidenziato che le diverse componenti della pressione arteriosa hanno un impatto prognostico differente in funzione dell'età della popolazione esaminata. Infatti, se negli individui fino a 55 anni sia la pressione sistolica sia quella diastolica sono indipendentemente e similmente associate al rischio per malattia coronarica e cerebrale, nella popolazione geriatrica ipertesa con fattori di rischio cardiovascolari o malattie associate, la pressione differenziale acquista un valore predittivo indipendente sugli *outcomes* cardiovascolari. Per tale motivo questo parametro è stato inserito dalle linee guida internazionali sull'ipertensione arteriosa ESC/ESH/ESA tra le variabili da considerare per stratificare il rischio cardiovascolare nella popolazione geriatrica ipertesa¹¹⁷.

La valutazione non invasiva della pressione di polso e/o dell'*augmentation index* e della velocità dell'onda di polso (*pulse wave velocity*) rappresentano, infatti, degli indici, rispettivamente indiretti e diretti, di rigidità vascolare che, per quanto ancora non siano di facile applicabilità nella pratica clinica routinaria, rappresentano degli indici predittivi indipendenti di *stroke*, infarto del miocardio e morte cardiovascolare.

Il rischio cardiovascolare risulta direttamente proporzionale ai valori di pressione arteriosa sistolica e per ogni livello di quest'ultima, gli *outcomes* cardiovascolari sono inversamente proporzionali ai livelli di pressione diastolica, a sostegno del potente valore predittivo dei valori della pressione differenziale¹¹⁸.

Lo studio Framingham ha evidenziato che nella popolazione geriatrica l'ipertensione sistolica isolata risulta più predittiva di eventi cardio e cerebrovascolari futuri e del ri-

schio di mortalità globale rispetto all'ipertensione arteriosa diastolica e/o sisto-diastolica^{19,21}.

Il gruppo di Safar ha dimostrato che la pressione differenziale ha un ruolo prognostico indipendente, soprattutto sul rischio di eventi cardiaci, anche dopo correzione di altri fattori di rischio, quali età, fumo di sigaretta, ipercolesterolemia anche nel paziente anziano²².

Oltre agli *outcomes* cardio e cerebrovascolari nel paziente geriatrico gli aumentati livelli di pressione arteriosa svolgono un ruolo chiave nel favorire anche la comparsa di deterioramento delle funzioni cognitive²³. È noto, infatti, che l'ipertensione arteriosa è responsabile non solo di lesioni corticali maggiori ma anche di lesioni sottocorticali (ad es. nella malattia di Binswanger), tipiche dell'età geriatrica. L'ipertensione arteriosa sembra influire soprattutto sull'attenzione, sulla memoria, sulla capacità di ragionamento astratto, sulla flessibilità mentale e sulle abilità di coordinazione psicomotoria^{24,25}.

Numerosi studi clinici hanno evidenziato che la riduzione dei valori pressori è efficace, nel ridurre, in termini sia di morbilità sia di mortalità, il rischio cardio e soprattutto cerebrovascolare, anche nella popolazione geriatrica²⁶⁻²⁸.

Nella metanalisi di Staessen et al. è stato dimostrato che nel paziente anziano affetto da ipertensione sistolica isolata la terapia anti-ipertensiva riduce in maniera significativa la mortalità totale e cardiovascolare rispettivamente del 13% e del 18%, riduce l'incidenza delle complicanze cardiovascolari del 26%, quella di *stroke* fatali e non del 30% e quella di eventi coronarici del 23%².

Per quanto sia ben consolidato che i 65 anni siano il limite d'età oltre cui definire un soggetto "anziano", è ormai noto che esistono notevoli differenze clinico-terapeutiche fra i soggetti anziani con età compresa fra 65 e 79 anni e quelli con età al di sopra di 80 anni, comunemente definiti "grandi vecchi". In questi ultimi, nella metanalisi di Gueyffier et al., è stato evidenziato che il trattamento antipertensivo per quanto determini una riduzione del 34% del rischio di ictus cerebri e una riduzione rispettivamente del 22% e del 39% dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e di scompenso cardiaco, non sembra apportare alcun beneficio relativamente alle morti cardiache e possa anzi determinare un incremento per quanto non significativo del 6% della mortalità totale²⁹.

Questi risultati, relativi a un effetto benefico della terapia antipertensiva sulla morbilità ma non sulla mortalità nel grande vecchio, sono stati confermati dai risultati dello studio *HYPertension in the Very Elderly Trial* (HYVET)³⁰.

In considerazione del fatto che le diverse molecole antipertensive, anche nel paziente anziano, si sono dimostrate di efficacia simile nel ridurre i valori di pressione arteriosa, la scelta del farmaco anti-ipertensivo deve essere subordinata alla valutazione del paziente nella sua globalità^{31,32}. È noto, infatti, che il paziente geriatrico è affetto, in oltre il 60% dei casi, da comorbidità e polipatologie che rendono necessario l'uso di una politerapia, che insieme alle modificazioni d'organo, soprattutto a livello renale, correlate sia all'età sia all'effetto degli elevati valori pressori, possono esporre il paziente geriatrico a un maggior rischio di effetti collaterali e di interazioni farmacologiche.

Un altro criterio da considerare nella scelta del farmaco anti-ipertensivo si basa sulla necessità di impiegare molecole in grado di ottenere una riduzione dei valori di pressione sistolica minimizzando quella dei valori diastolici. Questo al fine non solo di limitare la riduzione della perfusione in organi vitali, che si ha soprattutto in diastole, ma anche l'incremento della pressione differenziale che costituisce, come è stato precedentemente detto, un fattore di rischio cardiovascolare indipendente. Valori di pressione diastolica minori o uguali a 60 mmHg sembrano associarsi a un aumentato rischio di malattia coronarica, soprattutto nei pazienti con cardiopatia, e a una ridotta sopravvivenza del paziente geriatrico, indipendentemente dal grado di *compliance* dei vasi di conduttanza e della funzione ventricolare sinistra³³⁻³⁵.

Nonostante i continui progressi sulle conoscenze relative alla fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa e lo sviluppo di nuovi farmaci antipertensivi un adeguato controllo dei valori pressori, tale da rispettare i valori attesi nelle linee guida internazionali¹, rimane spesso, ancora oggi, disatteso, soprattutto nel paziente geriatrico. Nella popolazione geriatrica meno del 25-30% degli individui hanno un adeguato controllo dei valori pressori e il target pressorio risulta essere più difficilmente raggiunto nelle donne in età geriatrica rispetto agli uomini di pari età³⁶⁻³⁸.

Il rilievo di questi dati è tanto più significativo se si considera che non solo il rischio relativo di eventi cardiovascolari associato all'ipertensione arteriosa non si riduce con l'aumentare dell'età ma che viceversa il rischio assoluto aumenta marcatamente con l'avanzare degli anni.

Le cause del mancato controllo dei valori della pressione arteriosa possono essere riconducibili da una parte alla scarsa *compliance* del paziente anziano (schemi di terapia complessi, maggior frequenza di effetti collaterali) e dall'altra alla tendenza di alcuni clinici di considerare, ancora oggi, come target del trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa i valori di pressione diastolica trascurando quelli sistolici. Altre cause di inadeguato controllo possono essere legate al mancato uso di associazioni terapeutiche o all'uso di adeguate dosi terapeutiche.

Tra l'altro Wang et al. hanno osservato che la presenza di comorbidità anche di tipo non vascolare, quali problemi respiratori, depressione, disordini gastrointestinali e osteoartrosi, nella popolazione ipertesa con età maggiore di 65 anni possono interferire con il trattamento della pressione arteriosa, riscontrando un ridotto impiego dei farmaci antipertensivi in presenza di queste comorbidità³⁹.

Un altro elemento che deve essere tenuto in considerazione nel trattamento dei pazienti geriatrici con ipertensione arteriosa è la possibile variazione dei valori di pressione arteriosa con le modificazioni posturali. Quest'ultime, infatti, possono associarsi non solo a ipotensione ortostatica, che rappresenta un fattore di rischio per cadute, sincope ed eventi cardiovascolari, ma anche a ipertensione ortostatica, che si associa a un aumentato rischio di ischemie silenti a livello cerebrale⁴⁰.

In considerazione del progressivo "invecchiamento" della popolazione e del ruolo che l'ipertensione arteriosa ha nell'aumentare il rischio cardio e cerebrovascolare nella

popolazione in generale, e in quella geriatrica in particolare, è evidente che una diagnosi precoce e soprattutto un adeguato controllo dei valori pressori, sia sistolici sia

diastolici, rappresentano un obiettivo prioritario di salute pubblica al fine di ridurre la comparsa degli eventi clinici futuri.

L'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei principali fattori di rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare anche nel paziente anziano. Tra le varie forme di ipertensione arteriosa, l'ipertensione arteriosa sistolica isolata rappresenta la forma di più frequente riscontro in questa fascia di età ed è conseguente alle modificazioni strutturali e funzionali a livello delle grandi arterie che determinano un aumento dei valori di pressioni sistolica associati a una

riduzione di quelli diastolici. Sebbene tutti i farmaci antipertensivi siano in grado di garantire un'efficace riduzione dei valori pressori, e che la riduzione dei valori pressori si associa a una significativa riduzione del rischio cardio e cerebrovascolare, l'ipertensione arteriosa rimane non controllata nella maggior parte dei pazienti anziani.

Parole chiave: Anziano • Ipertensione • Stiffness

BIBLIOGRAFIA

- 1 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. *2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- 2 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. *Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials*. *Lancet* 2000;355:865-72.
- 3 Vokonas PS, Kannel WB, Cupples LA. *Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham Study*. *J Hypertens Suppl* 1988;6:3-9.
- 4 Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. *Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study*. *Hypertension* 2004;43:1239-45.
- 5 Hayward CS, Kelly RP. *Gender-related differences in the central arterial pressure waveform*. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1863-71.
- 6 Safar H, Chahwakilian A, Boudali Y, Debray-Meignan S, Safar M, Blacher J. *Arterial stiffness, isolated systolic hypertension, and cardiovascular risk in the elderly*. *Am J Geriatr Cardiol* 2006;15:178-82; quiz 183.
- 7 Cooper LT, Cooke JP, Dzau VJ. *The vasculopathy of aging*. *J Gerontol* 1994;49:B191-6.
- 8 Franklin SS. *Hypertension in older people: part 1*. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:444-9.
- 9 Verdecchia P. *Pressione arteriosa sistolica, diastolica e differenziale: implicazioni prognostiche*. *Ital Herat J Suppl* 2001;2:369-74.
- 10 Izzo JL Jr. *Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome*. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:341-52.
- 11 Fleisch JH, Maling HM, Brodie BB. *Beta-receptor activity in aorta; variations with age and species*. *Circ Res* 1970;26:151-62.
- 12 Lakatta EG. *Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age*. *Physiol Rev* 1993;73:413-67.
- 13 Abrass IB. *The biology and physiology of aging*. *West J Med* 1990;153:641-5.
- 14 Abate G, Zito M, Puddu GM, Di Iorio A. *Considerazioni fisiopatologiche ed implicazioni terapeutiche nella ipertensione arteriosa nell'anziano*. *Giorn Geront* 1996;44:273-317.
- 15 Staessen J, Amery A, Fagard R. *Isolated systolic hypertension in the elderly*. *J Hypertens* 1990;8:393-405.
- 16 Jones DW, Hall JE. *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials*. *Hypertension* 2004;43:1-3.
- 17 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; 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;14;360:1903-13.
- 18 Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, et al.; INDANA Project Collaborators. *Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups*. *J Hypertens* 2002;20:145-51.
- 19 Vokonas PS, Kannel WB, Cupples LA. *Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham Study*. *J Hypertens Suppl* 1988;6:S3-9.
- 20 Alli C, Avanzini F, Bettelli G, Colombo F, Torri V, Tognoni G. *The long term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly: SPAA (Studio sulla Pressione Arteriosa nell'Anziano) 10-years follow-up*. *Arch Intern Med* 1999;159:1205-12.
- 21 Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Gaziano JM, Manson JE, et al. *Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure and mean arterial pressure as predictor of cardiovascular disease risk in men*. *Hypertension* 2000;36:801-7.
- 22 Darnè B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. *Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional and prospective analysis of cardiovascular mortality*. *Hypert* 1989;13:392-400.
- 23 Azad NA, Al Bugami M, Loy-English I. *Gender differences in dementia risk factors*. *Gend Med* 2007;4:120-9.
- 24 Elias MF, D'Agostino RB, Elias PK, Wolf PA. *Neuropsychological test performance, cognitive functioning, blood pressure, and age: the Framingham Heart Study*. *Exp Aging Res* 1995;21:369-91.
- 25 Elias PK, D'Agostino RB, Elias MF, Wolf PA. *Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance*. *Exp Aging Res* 1995;21:393-417.
- 26 SHEP Cooperative Research Group. *Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)*. *JAMA* 1991;265:3255-64.
- 27 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. *Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension*. *Lancet* 1997;350:757-64.

- ²⁸ Liu L, Wang JG, Gon G, Liu G, Staessen JA; Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Comparison of active treatment and placebo for older patients with isolated systolic hypertension*. J Hypertens 1998;16:1823-9.
- ²⁹ Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. *Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials*. INDANA Group. Lancet 1999;353:793-6.
- ³⁰ Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, et al.; Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. *Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial*. J Hypertens 2003;21:2409-17.
- ³¹ Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials*. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000;356:1955-64.
- ³² Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. *Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study*. Lancet 1999;354:1751-6.
- ³³ Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, Safar H, Le Dudal K, Filipovsky J, et al. *Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease*. Hypertension 2007;50:172-80.
- ³⁴ Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. *The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension: is there a point beyond which pressure reduction is dangerous?* JAMA 1991;265:489-95.
- ³⁵ Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. *Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous?* Ann Intern Med 2006;144:884-93.
- ³⁶ Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. *Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community*. JAMA 2005;294:466-72.
- ³⁷ Burt VL, Culter JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. *Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991*. Hypertension 1995;26:60-9.
- ³⁸ Hajjar I, Kotchen TA. *Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000*. JAMA 2003;290:199-206.
- ³⁹ Wang PS, Avorn J, Brookhart MA, Mogun H, Schneeweiss S, Fischer MA, et al. *Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives*. Hypertension 2005;46:273-9.
- ⁴⁰ Kario K, Eguchi K, Hoshida S, Hoshida Y, Umeda Y, Mitsuhashi T, et al. *U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor*. J Am Coll Cardiol 2002;40:133-41.