

Prähypertension: ein sinnvolles Konzept?

Antoine Pasche, François Feihl, Lucas Liaudet, Bernard Waeber

Division de Physiopathologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne, Lausanne



Quintessenz

- Der Begriff Prähypertension wurde erstmals 2003 im Rahmen von offiziellen Empfehlungen nordamerikanischer Experten eingeführt. Als prähypertensiv gelten Personen mit einem Blutdruck zwischen 120 und 139 mm Hg systolisch und/oder 80 und 89 mm Hg diastolisch.
- Die Prävalenz der Prähypertension ist hoch, speziell bei adipösen Patienten; sie liegt je nach Land zwischen 35 und 50%. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.
- Eine Prähypertension erhöht nicht nur das Risiko für eine Hypertension, sondern auch dasjenige kardiovaskulärer Erkrankungen.
- Im prähypertensiven Stadium liegen bereits entzündliche Prozesse in der Arterienwand vor, die die Entwicklung einer Arteriosklerose begünstigen.
- Die Behandlung von prähypertensiven Patienten stützt sich in erster Linie auf Ernährungsrichtlinien und Empfehlungen für eine gesündere Lebensweise. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen drängt sich darüber hinaus eine medikamentöse Therapie auf, in erster Linie mit Pharmaka, die das Renin-Angiotensin-System blockieren.

Summary

Prehypertension: a useful concept?

- *North American experts introduced the concept of prehypertension for the first time in the 2003 JNC 7 guidelines, where it is defined as a systolic blood pressure ranging from 120 to 139 mm Hg and/or a diastolic pressure ranging from 80 to 89 mm Hg.*
- *The prevalence of prehypertension is high, particularly in obese subjects, ranging from 35 to 50% in individual countries. The problem affects men more than women.*
- *Prehypertension increases not only the probability of becoming hypertensive, but also the risk of cardiovascular and renal disease.*
- *In hypertensive disease at the stage of prehypertension, the arterial wall is already the site of an inflammatory process which contributes to the development of atherosclerosis.*
- *Management of prehypertensive subjects is based primarily on lifestyle changes. Drug treatment, particularly with a blocker of the renin-angiotensin system, is indicated in patients at high cardiovascular or renal risk.*

Einleitung

Der Begriff Prähypertension (Blutdruck zwischen 120 und 139 mm Hg systolisch und/oder 80 und 89 mm Hg diastolisch) wurde erstmals 2003 im berühmten JNC-Bericht 7 (Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evalua-

tion and Treatment of High Blood Pressure) durch amerikanische Experten eingeführt [1]. Diese Blutdruckwerte umfassen zwei in früheren Empfehlungen aus den USA unterschiedlich bewertete Bereiche, nämlich den normalen Blutdruck mit systolischen Werten zwischen 120 und 129 mm Hg und/oder diastolischen Werten zwischen 80 und 84 mm Hg auf der einen und den hochnormalen Blutdruck mit systolischen Werten zwischen 130 und 139 mm Hg und/oder diastolischen Werten zwischen 85 und 89 mm Hg auf der anderen Seite. Durch Einführung des Begriffs Prähypertension sollte deutlich gemacht werden, dass ein Blutdruck im hochnormalen Bereich mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht. Schon in diesem Stadium sollten präventive Massnahmen in Form einer gesünderen Lebensweise getroffen werden [2].

Kürzlich haben Experten auch in Europa neue Empfehlungen herausgegeben [3]. Da sie befürchteten, der Ausdruck «Prähypertension» könnte bei den Patienten ungerechtfertigte Angstgefühle hervorrufen, von einzelnen Ärzten schlecht aufgenommen werden und vielleicht zu unnötigen antihypertensiven medikamentösen Behandlungen verleiten, halten sich die europäischen Experten an die Begriffe «normaler Blutdruck» und «hochnormaler Blutdruck» (Tab. 1). Es sei aber betont, dass es sich bei dieser Differenz zwischen US-amerikanischen und europäischen Experten ausschliesslich um eine unterschiedliche Terminologie handelt. Auf beiden Seiten des Atlantiks ist das Ziel dasselbe: möglichst früh geeignete Massnahmen (gesündere Lebensweise, speziell Ernährung) zu ergreifen, um die Entwicklung einer Hypertonie aufzuhalten, wobei zusätzlich zu diesen Massnahmen bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko sogar eine antihypertensive medikamentöse Therapie begonnen werden sollte, selbst wenn noch keine eigentliche Hypertension vorliegt.

Die Definition der Hypertension hat auch heute noch etwas Arbiträres an sich. Das ist auch gar nicht anders möglich, ist doch die Beziehung zwischen Blutdruck und kardiovaskulärem Risiko linear. Allerdings kann das Risiko bei ein und demselben Blutdruck bei verschiedenen Individuen sehr unterschiedlich sein. Dies hängt davon ab, wieweit zusätzliche Risikofaktoren vorliegen. Deshalb ist es wichtig, vor allem bei prähyperten-

Tabelle 1. Einteilungen beim arteriellen Blutdruck.

Europäische Empfehlungen (2007)	Amerikanische Empfehlungen (2003)	Systolischer arterieller Blutdruck (mm Hg)	Diastolischer arterieller Blutdruck (mm Hg)
Optimal	Normal	<120	<80
Normal	Prähypertension	120–129	80–84
Hochnormal	Prähypertension	130–139	85–89
Hypertension	Hypertension	≥140	≥90

siven Patienten, das kardiovaskuläre Risiko insgesamt zu bewerten, um den richtigen therapeutischen Entscheid fällen zu können.

In der folgenden Übersicht wird diskutiert, ob der Arzt wirklich bei Patienten, bei denen er wiederholt Blutdruckwerte von 120–139 mm Hg systolisch und/oder 80–89 mm Hg diastolisch gemessen hat, bereits Massnahmen ergreifen sollte.

Epidemiologie

Die Prävalenz der Prähypertension wurde vor allem in industrialisierten Ländern untersucht. In mehreren Kohorten zeigte sich, dass die Prähypertension bei Männern häufiger ist als bei Frauen und in Abhängigkeit vom BMI (Body Mass Index) zunimmt [4–7]. Es bestehen jedoch Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern hinsichtlich der Prävalenz insgesamt.

Gemäss der nationalen Befragung NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) in den USA, die bei mehreren tausend Personen zwischen 1999 und 2000 durchgeführt wurde, haben etwa zwei Drittel der Amerikaner einen zu hohen Blutdruck; wenn man die Kriterien des JNC 7 zugrunde legt, mit einer Prävalenz von 29% für Hypertension und 31% für Prähypertension (40% der Männer und 23% der Frauen) [4]. In dieser Studie war die Prävalenz der Prähypertension in den Altersgruppen 18–39 und 40–59 Jahre mit 32% bzw. 34% praktisch gleich, sank dann aber in der Altersgruppe der über 60jährigen deutlich auf 24%.

In Israel wurde der Blutdruck bei 36 000 Einberufenen gemessen. Bei einem mittleren Alter von 33 Jahren war dieses Sample deutlich jünger als dasjenige in der amerikanischen Studie. Die Prävalenz der Prähypertension war hier noch höher als in der amerikanischen Erhebung und lag bei 50,6% der Männer und bei 35,9% der Frauen [6]. Wahrscheinlich erklärt sich dieser Unterschied durch die verschiedene Altersstruktur, denn die Zahl der prähypertensiven Individuen nimmt mit zunehmendem Alter ab, da immer mehr Patienten eine Hypertension entwickeln.

Aufgrund von NHANES III könnte auch die ethnische Gruppenzugehörigkeit die Prävalenz der Prähypertension beeinflussen [8]. In einer Studie mit 60 000 postmenopausalen Frauen in den USA lagen die Prävalenzen der Prähypertension zwar für Weisse mit 39,5%, für Asiatinnen mit 40,3%

und für Hispanics mit 42,1% sehr nahe beieinander, die Schwarzen weisen aber mit 32% eine tiefere Prävalenz auf, wahrscheinlich wegen des höheren Anteils an Personen mit Hypertension in dieser Gruppe [7].

Wie steht es bei Patienten, die in einer Allgemeinpraxis untersucht werden? Gemäss Erfahrungen aus England beträgt die Prävalenz von Prähypertension hier um die 20% bei einer mehrheitlich über 35jährigen Population. Allerdings ist diese relativ tiefe Prävalenz mit Vorsicht zu interpretieren, da der Blutdruck in dieser Studie nur einmal gemessen wurde und 60% des Kollektivs einen Blutdruck von 140/90 mm Hg oder höher aufwiesen. Somit lag der Anteil der Probanden mit Hypertension in dieser Studie sehr hoch, was vermutlich mit einem erheblichen «Weisskittleffekt» durch den Arztbesuch zu erklären ist [9].

Die Prähypertension kann sich rasch zur Hypertonie weiterentwickeln, dies vor allem dann, wenn die Blutdruckwerte bereits nahe am Schwellenwert zur Hypertonie liegen. Aufgrund einer Neuauswertung der Framingham-Kohorte entwickelten 38% der 30 bis 64jährigen Probanden und 50% der 65jährigen und älteren in den folgenden vier Jahren eine Hypertonie bei Ausgangswerten im hochnormalen Bereich (Abb. 1) [10]. In der TROPHY-Studie, die weiter unten näher vorgestellt wird, entwickelten 40% der prähypertensiven Probanden unter Placebo innert zwei Jahren eine Hypertension [11]. In Anbetracht dieser raschen Entwicklung hin zur arteriellen Hypertension empfiehlt man, prähypertensive Patienten regelmässig jährlich oder alle zwei Jahre zu kontrollieren. Wie die Hypertonie ist auch die Prähypertension oft mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert. Prähypertensive haben verglichen mit Normotensiven 1,65mal so häufig einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor [12]. In einer Longitudinalstudie mit einer Beobachtungszeit von über 20 Jahren zeigten fast 90% der Personen mit Prähypertonie zumindest einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor [13]. Im oben erwähnten israelischen Kollektiv waren Blutzucker, Gesamtcholesterin und Triglyzeride bei prähypertensiven Probanden höher als bei Normotensiven, dies trotz des relativ jungen Alters der untersuchten Population [6].

Da man weiss, dass das metabolische Syndrom das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen deutlich erhöht und die Prävalenz der Prähyper-

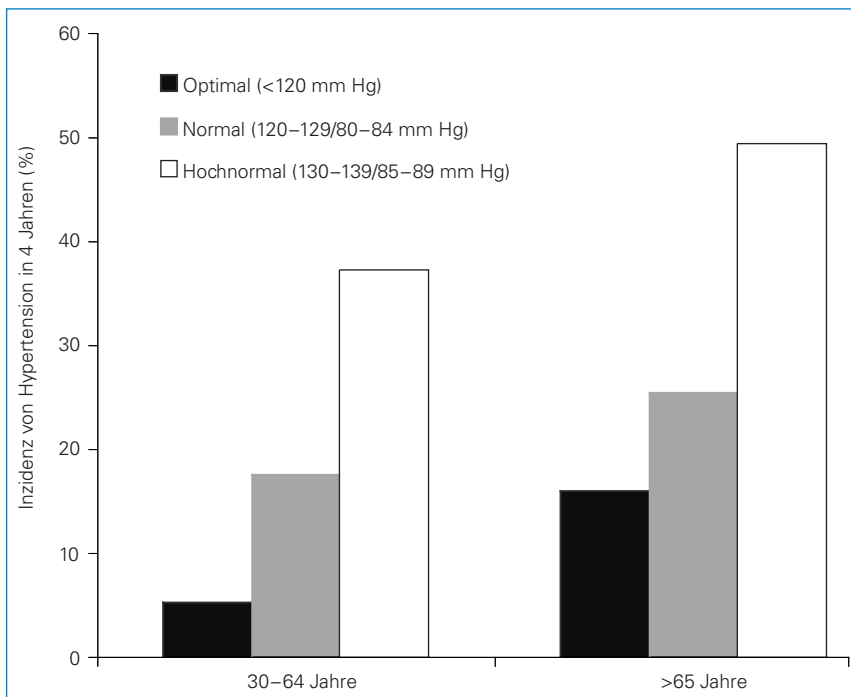


Abbildung 1

Inzidenz der arteriellen Hypertension im Verlaufe von 4 Jahren in Abhängigkeit vom arteriellen Blutdruck bei der Initialmessung [10].

tension ihrerseits wiederum mit zunehmendem BMI zunimmt, stellt sich die Frage nach dem Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und Prähypertension. Eine Antwort liefert eine Untersuchung an 19 000 Männern im durchschnittlichen Alter von 42 Jahren. Insgesamt wiesen 12% dieser Probanden ein metabolisches Syndrom auf. Bei der separaten Analyse der Hypertensiven, der Prähypertensiven und der Normotensiven fand sich bei 30%, 10% bzw. 1% der Fälle ein metabolisches Syndrom [14]. Interessant ist auch, dass eine Prähypertension bei Personen mit Diabetes Typ 2 häufiger zu beobachten ist als bei normoglykämischen Personen [15]. Zusammenfassend hat in industrialisierten Ländern mehr als ein Drittel der Bevölkerung Blutdruckwerte, die einer Prähypertension entsprechen. Wichtig zu wissen: Die Tatsache, prähypertensiv zu sein, erhöht das Risiko, einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor oder gar ein metabolisches Syndrom aufzuweisen.

Prähypertension und Risiko von kardiovaskulären Ereignissen

Eine Prähypertension erhöht das Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, wie das zuerst an der Framingham-Kohorte [16] gezeigt und später in anderen Studien bestätigt wurde [17]. So ist das Risiko im Vergleich zu Personen mit optimalem Blutdruck, bereinigt für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, bei Männern 2,5fach, bei Frauen 1,6fach erhöht [16]. In einer Studie,

in der 11 000 Probanden zehn Jahre lang beobachtet wurden, fand man, dass eine Prähypertension wohl das Risiko für einen Herzinfarkt, nicht aber für ein zerebrovaskuläres Ereignis erhöht [18].

Die erste NHANES-Erhebung in den USA erlaubte es, direkte und indirekte Folgen der Prähypertension abzuschätzen. So waren offenbar 3,4% der Hospitalisationen, 9,1% der Todesfälle und 6,5% der Pflegefälle zu Hause hierauf zurückzuführen [19]. Es handelt sich bei der Prähypertension somit um ein wichtiges Public-Health-Problem.

Pathophysiologie der Prähypertension

Es sind dieselben Mechanismen, die bei der Prähypertension zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führen, wie die von der eigentlichen Hypertonie her bereits bekannten. Dazu gehört besondere ein Zustand, der Entzündungen begünstigt, erkennbar an erhöhten Spiegeln von Entzündungsmarkern wie High Sensitivity CRP (31%) und TNF- α (32%) [20].

Es ist heute möglich, funktionelle Störungen in den Arterienwänden nachzuweisen, bevor atherosklerotische Läsionen sichtbar werden. So ist die Koronarreserve bei prähypertensiven verglichen mit normotensiven Personen verringert, wenn auch nicht so stark wie bei hypertensiven Patienten. Es scheint somit, dass bei der Entwicklung der Hypertension bereits in einem sehr frühen Stadium eine subklinische Gefässschädigung auftritt, was mit der bereits in diesem Stadium beobachteten Erhöhung von Mortalität und Morbidität an kardiovaskulären Erkrankungen übereinstimmt [21].

Die arterielle Hypertonie erhöht die Starre der Arterienwand, was beispielsweise in einer Beschleunigung der Pulswelle zum Ausdruck kommt [22]. Diese verringerte Elastizität der Gefässwände, hauptsächlich die Folge einer Wandverdickung und/oder Dysfunktion des Endothels, geht mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos einher. Interessanterweise konnte man bei jungen prähypertensiven Probanden eine erhöhte Rigidität der Arterien nachweisen [23]. Es wäre wohl denkbar, dass sich durch ein Verfahren, das die Verhärtung der Arterien aufzuhalten vermöchte, auch das Fortschreiten der arteriellen Hypertension verzögern liesse.

Schliesslich ist auch die Häufigkeit der Mikroalbuminurie beim prähypertensiven Patienten signifikant höher als beim normalen [24]. Dies ist wahrscheinlich teilweise auf den Unterschied im intraglomerulären Druck, aufgrund des bei Normo- und Prähypertensiven unterschiedlichen systemischen Drucks, zurückzuführen. Die erhöhte Häufigkeit einer Mikroalbuminurie bei Prähypertension kann auch Folge einer generalisierten endothelialen Dysfunktion sein, welche die Kapillaren der Glomeruli einbezieht [25].

Behandlung von Patienten mit Prähypertension: diätetische Massnahmen und weitere Empfehlungen für eine gesündere Lebensweise

Bei der Beratung von Patienten mit Prähypertension ist in jedem Fall auf eine gesunde Ernährung sowie auf weitere gesundheitsfördernde Massnahmen grosses Gewicht zu legen. Bei Übergewicht soll eine Ernährungsanpassung zur Gewichtsabnahme beitragen. Salz und Alkohol dürfen nur in mässigen Mengen genossen werden. Auch regelmässige körperliche Aktivität gehört dazu. Diese Massnahmen sind Teil sowohl der nordamerikanischen [1] wie der europäischen [3] Empfehlungen. Sie sollten mit jedem Patienten, bei dem in der Praxis Blutdruckwerte im prähypertensiven Bereich gemessen werden, eingehend besprochen werden.

Grundpfeiler einer geeigneten Ernährung ist ein hoher Konsum von Früchten und Gemüse, eine Einschränkung des Fettkonsums sowie eine Reduktion des Natriumkonsums in der Nahrung auf etwa 100 mmol/Tag. Die günstige Wirkung einer solchen Diät im Vergleich zu einer normalen nordamerikanischen Diät wurde in der DASH-Studie (Dietary Approach to Stop Hypertension) gezeigt [26]. In diese Studie wurden Probanden mit einem diastolischen Blutdruck zwischen 80 und 95 mm Hg und einem systolischen Blutdruck von weniger als 160 mm Hg eingeschlossen; damit lag bei 71% der Probanden eine Prähypertension und bei 29% eine Hypertension Grad 1 vor. Bei der Gesamtheit aller mit DASH behandelten Probanden sank der Blutdruck innert zwei Monaten systolisch um 5,5 mm Hg und diastolisch um 3,0 mm Hg. Bei den Probanden mit Prähypertension allein betrugen die entsprechenden Werte 3,5 bzw. 2,1 mm Hg. Zweifellos lässt sich mit einer solchen Diät, wenn sie während Jahren eingehalten wird, bei einer beträchtlichen Zahl von Personen mit Prähypertension das Fortschreiten zur Hypertension verhüten.

Da man weiss, wie wichtig die Rolle von Natrium in der Pathophysiologie der Hypertension ist, erscheint die Kontrolle der alimentären Kochsalzzufuhr besonders wichtig. Durch eine Reduktion des Kochsalzgehalts industriell hergestellter Nahrungsmittel liessen sich noch erhebliche Fortschritte in Richtung einer Senkung der Hypertoniehäufigkeit in der Gesamtbevölkerung erzielen. Durch eine verminderte Kochsalzeinnahme lässt sich ein Fortschreiten einer Prähypertension zur Hypertension wirksam verlangsamen [27].

Die blutdrucksenkende Wirkung einer Gewichtsabnahme ist gut dokumentiert. Gemäss einer Metaanalyse mit 25 kontrollierten randomisierten Studien kann bei prähypertensiven Personen mit einer Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 1 mm Hg je Kilogramm Gewichtsabnahme gerechnet werden [28]. Die TOPH-Studie (Trials of Hypertension Prevention) [29], die

in obiger Metaanalyse ebenfalls eingeschlossen war, geht gar noch weiter und ergibt eine Reduktion der Blutdruckwerte um 3,7 mm Hg systolisch und 2,7 mm Hg diastolisch nach einer Gewichtsabnahme von 2 kg.

Körperliche Aktivität wird nicht nur zur Behandlung, sondern auch zur Prävention der Hypertension als sehr wichtig angesehen. In einer Metaanalyse, in der etwa 4000 Personen eingeschlossen waren, erwies sich der Effekt eines Aerobic-Ausdauertrainings bei hypertensiven Personen als besonders gross (–6,9/–4,9 mm Hg), war aber auch bei prähypertensiven Personen bedeutend (–1,7/–1,7 mm Hg) [30].

Schliesslich kann auch ein regelmässiger exzessiver Alkoholkonsum zu einer Blutdruckerhöhung führen. Man sollte daher prähypertensiven Männern empfehlen, nicht mehr als zwei, Frauen nicht mehr als eine Einheit Alkohol täglich zu konsumieren (1 Einheit Alkohol entspricht 1,25 dl Wein oder 3–4 dl Bier).

Medikamentöse Behandlung

Aufgrund der heutigen Erkenntnisse ist es nicht angebracht, jeden an Prähypertension leidenden Patienten mit Antihypertensiva zu behandeln, auch dann nicht, wenn die Massnahmen bezüglich gesünderer Lebensweise nicht zu einer Normalisierung des Blutdrucks führen. Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist jedoch eine Behandlung mit Medikamenten, die das Renin-Angiotensin-System blockieren, in den Fällen empfehlenswert, in denen die nichtpharmakologischen Massnahmen zu keiner genügenden Blutdrucksenkung (d.h. auf 130/80 mm Hg oder weniger) führen. Die TROPHY-Studie (Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-Receptor Blocker) [11] zeigt auf, was man von einer Behandlung mit einem Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan) bei Prähypertension erwarten kann. In dieser Studie wurden 800 prähypertensive Probanden nach dem Zufallsprinzip mit Candesartan 16 mg/Tag oder Plazebo behandelt. Nach zwei Jahren wurde Candesartan abgesetzt und alle Studienteilnehmer erhielten Plazebo für weitere zwei Jahre. Allen Studienteilnehmern wurden darüber hinaus Ratschläge für eine gesündere Lebensweise erteilt. Das Risiko, während der ersten beiden Jahre eine arterielle Hypertension zu entwickeln, wurde in der Gruppe unter Candesartan gegenüber der Plazebogruppe um 66% vermindert. Am Ende der Studie, d.h. nach zwei weiteren Jahren Plazebobehandlung in beiden Gruppen, waren in der Gruppe, die initial mit Candesartan behandelt worden war, 16% weniger arterielle Hypertonien festzustellen als in der Plazebogruppe (Abb. 2 ) . Allerdings können diese Resultate nicht verallgemeinert werden, vor allem nicht wegen des Profils der Studienteilnehmer. Es handelte sich mehrheitlich um Männer (60%) mit

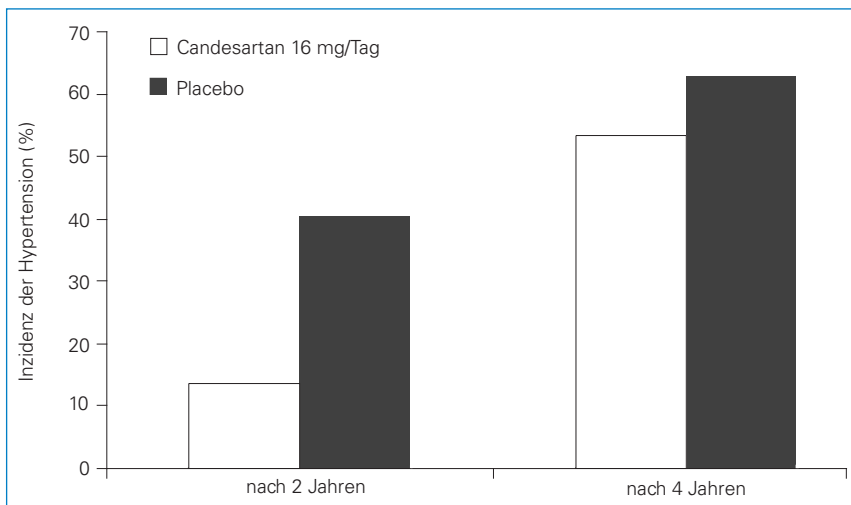


Abbildung 2

Resultate der TROPY-Studie: Inzidenz der Hypertension nach 2 und nach 4 Jahren [11].

einem mittleren BMI von 30 kg/m² und einem Blutzuckerprofil an der oberen Normgrenze, das heisst, die Studienteilnehmer hatten höchstwahrscheinlich in der Mehrzahl ein metabolisches Syndrom. Zu erwähnen ist, dass man dank dieser Studie zeigen konnte, wie wichtig es ist, prähypertensive Patienten regelmässig zu kontrollieren und zu einer gesünderen Lebensweise zu moti-

vieren. Bei diesen Personen besteht tatsächlich die Gefahr, dass sie nach einigen Jahren dauerhaft hypertensiv werden.

Schlussfolgerungen

Es besteht eine lineare Beziehung zwischen arteriellem Blutdruck (sowohl systolisch wie diastolisch) und kardiovaskulärem Risiko. Jede zahlenmässige Abgrenzung zwischen normalem und erhöhtem arteriellem Blutdruck ist arbiträr, das war früher so, gilt heute und wird auch in Zukunft so bleiben. Wie soll man mit diesem Problem am besten umgehen? Einmal dadurch, dass man mehrfach misst, speziell bei nur geringfügig erhöhten Werten. Möglichkeiten sind die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung und/oder die Selbstmessung. Dann sollte man nie vergessen, dass eine medikamentöse antihypertensive Therapie bei Prähypertension in den meisten Fällen unnötig ist. Man sollte daher eher davon sprechen, dass «mit dem Blutdruck ein Warnsignal» vorliegt und der Patient deshalb gesünder leben sollte. Bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, speziell mit Diabetes oder chronischer Niereninsuffizienz, ist allerdings eine medikamentöse Behandlung mit einem das Renin-Angiotensin-System blockierenden Medikament in Betracht zu ziehen.

Literatur

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, 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.
- Chobanian AV. Prehypertension revisited. *Hypertension*. 2006;48:812–4.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 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.
- 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.
- 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.
- Cordero A, Laclaustra M, Leon M, Grima A, Casasnovas JA, Luengo E, et al. Prehypertension is associated with insulin

resistance state and not with an initial renal function impairment. A Metabolic Syndrome in Active Subjects in Spain (MESYAS) Registry substudy. *Am J Hypertens*. 2006;19:189–96; discussion 97–8.

- 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. *N Engl J Med*. 2001;345:1291–7.
- 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.
- 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.
- The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *JAMA*. 1992;267:1213–20.

Die vollständige Referenzliste zu diesem Artikel findet sich in der entsprechenden Publikation im Internet unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
 Prof. Bernard Waeber
 Division de
 Physiopathologie clinique
 CHUV
 PPA MP 14
 CH-1011 Lausanne
bernard.waeber@chuv.ch