



ENFOQUE INTEGRAL EN EL MANEJO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL BASADO EN LA GESTION DE RIESGOS

Luis Dulcey¹ <https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>., **Juan Theran**² <https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>, **Valentina Cabrera**³, <https://orcid.org/0000-0002-8815-0104>, **Rafael Parales**¹, <https://orcid.org/0000-0002-7887-5611>, **Raimondo Caltagirone**⁴ <https://orcid.org/0000-0002-3713-9335>, **Edgar Blanco**¹ <https://orcid.org/0000-0002-5999-4818>,
María Ciliberti¹ <https://orcid.org/0000-0002-0938-0981>

1. **Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.**
2. **Universidad de Santander, Norte de Santander, Colombia.**
3. **Universidad de los Andes Mérida, Venezuela.**

EMAIL: luismedintcol@gmail.com

CORRESPONDENCIA: Av. 42 #48 - 11, Bucaramanga, Santander

RESUMEN

En 2022, se publicaron 217 manuscritos excelentes en Hypertension Research. Los equipos editoriales aprecian enormemente la contribución de los autores al progreso de la investigación sobre la hipertensión. Aquí, nuestros miembros editoriales han resumido doce temas del trabajo publicado y discutido temas actuales en profundidad. Esperamos que



disfrute de nuestra función especial, "Actualización sobre la investigación de la hipertensión en 2022".

PALABRAS CLAVE: Investigación sobre hipertensión, actualizada, 2022

INTEGRATED APPROACH TO THE MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION BASED ON RISK MANAGEMENT

ABSTRACT

In 2022, 217 excellent manuscripts were published in Hypertension Research. Editorial teams greatly appreciate the authors' contribution to hypertension research progress. Here, our editorial members have summarized twelve topics from published work and discussed current topics in depth. We hope you enjoy our special feature, "Update on Hypertension Research in 2022".

KEYWORDS: Hypertension Research, Up-to-date, 2022

Utilidad de las pruebas de función vascular para la evaluación del riesgo cardiovascular y una mejor comprensión de la fisiopatología de la aterosclerosis en la hipertensión

Las pruebas de función vascular y las pruebas de imagen vascular son útiles para evaluar la gravedad de la aterosclerosis. Dado que la disfunción vascular y las alteraciones morfológicas vasculares están íntimamente



relacionadas con el mantenimiento y la progresión de la aterosclerosis, las pruebas vasculares pueden aportar información adicional para la valoración del riesgo cardiovascular (1 – 5). La medición del índice tobillo-brazo (ITB) se ha realizado no solo para la detección de enfermedad arterial periférica, sino también para la evaluación del riesgo cardiovascular en la práctica clínica (6). Sin embargo, el método ITB no siempre proporciona datos confiables porque el valor de ITB se eleva falsamente a pesar de la presencia de lesiones arteriales oclusivas en las extremidades inferiores de pacientes con arterias de extremidades inferiores no comprimibles, lo que puede conducir a una evaluación incorrecta del riesgo cardiovascular (7 - 9). Tsai et al. (10) informaron que una combinación de un valor de ITB $<0,9$ y una diferencia de ITB entre piernas $\geq 0,17$ fue más útil para predecir la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular que un valor de ITB $<0,9$ solo. Por lo tanto, se debe prestar atención no solo al valor del ITB, sino también a la diferencia del ITB

entre las piernas para una evaluación más precisa del riesgo cardiovascular. Cantó et al. (11) realizó una revisión sistemática y un metanálisis para investigar la utilidad de la velocidad de onda del pulso braquial-tobillo (VOPBT), un índice de rigidez arterial, para la evaluación del riesgo y mostró que una VOPBT más alta se asoció significativamente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria o accidente cerebrovascular.

Las pruebas vasculares también son útiles para lograr una mejor comprensión de la fisiopatología subyacente de los trastornos cardíacos. Harada et al. (12) informó que la estatura baja definida como una estatura $<155,0$ cm se asoció con vasodilatación mediada por flujo bajo (VMFB), un índice de función endotelial, en hombres japoneses, lo que respalda la asociación entre estatura baja y alto riesgo de eventos cardiovasculares (13) . Casano et al. informaron que los niveles bajos de células progenitoras endoteliales



(CEP) al inicio se asociaron con una función endotelial deteriorada evaluada por el índice de hiperemia reactiva (IHR) y rigidez arterial deteriorada evaluada por doppler carótido-femoral (DCF) al inicio y que los niveles de CEP al inicio también se asociaron con cambios longitudinales en IHR tres años después del inicio del tratamiento con fármacos antihipertensivos en pacientes con hipertensión. Murai et al. informaron que un área más alta bajo el valor de la curva de la insulina durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g, pero no los índices de sensibilidad a la insulina, se asoció significativamente con una VOPBT más alta en sujetos japoneses jóvenes menores de 40 años. Miyaoka et al. (14) informó que VOPBT y la presión arterial sistólica central se asociaron significativamente con el daño microvascular renal evaluado mediante el uso de muestras de biopsia renal en pacientes con enfermedad renal no diabética. Villa et al. informó que el grosor de la íntima-media carotídea (IMT) fue significativamente mayor en

pacientes masculinos con enfermedad autoinmune que en controles masculinos de la misma edad sin enfermedad autoinmune, lo que respalda el papel de la inflamación mediada por el sistema inmunológico en la patogénesis de la aterosclerosis. Li et al. mostró en un estudio transversal que el aumento del IMT carotídeo se asoció significativamente con el deterioro cognitivo evaluado por el Mini-Mental State Examination en pacientes chinos con hipertensión, especialmente pacientes que tenían ≥ 60 años de edad y pacientes con colesterol de lipoproteínas de alta densidad bajo (< 40 mg/dL).

La función vascular se ve profundamente afectada por el comportamiento habitual. Fryer et al. informó que la rigidez arterial central y la rigidez arterial periférica evaluadas por DCF estaban más deterioradas por estar sentado de forma prolongada e ininterrumpida (180 min) combinado con el consumo previo de comidas ricas en grasas (61 g de grasa,



1066 kcal) que por una sesión prolongada ininterrumpida combinada con el consumo previo de comidas bajas en grasas (10 g de grasa, 601 kcal) en sujetos masculinos sanos no fumadores, lo que sugiere que se debe evitar el consumo de comidas ricas en grasas antes de una sesión prolongada ininterrumpida para prevenir la progresión de la rigidez arterial. Yamaji et al. (15) informaron que la función endotelial evaluada por VMFB y la función del músculo liso vascular evaluada por vasodilatación de la arteria braquial inducida por nitroglicerina estaban más deterioradas en pacientes sin actividad diaria para subir escaleras que en pacientes que habitualmente subían escaleras al ≥ 3 er piso entre pacientes con hipertensión . Funakoshi et al. (16) informaron que comer dentro de las 2 horas antes de acostarse ≥ 3 días/semana se asoció con el desarrollo de hipertensión definida como presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o el inicio de un tratamiento con medicamentos antihipertensivos durante un período de seguimiento promedio de 4,5 años en

población japonesa, lo que sugiere que evitar las cenas tardías puede ser útil para prevenir el desarrollo de hipertensión. Estos hallazgos indican la importancia de las modificaciones del estilo de vida para mantener la función vascular y prevenir el desarrollo de hipertensión y la progresión de la aterosclerosis.

Avances en el control de la hipertensión para obtener mejores resultados renales

En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), la hipertensión es un factor de riesgo de enfermedad renal terminal (ERT), eventos cardiovasculares y mortalidad. Por lo tanto, la prevención y el manejo adecuado de la hipertensión en pacientes con ERC son estrategias importantes para prevenir la ERT y la enfermedad cardiovascular.

Factores de riesgo para la hipertensión

El factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) es una hormona endocrina



secretada principalmente por el hígado. Se informa que los niveles circulantes de FGF21 aumentan en pacientes con ERC, mientras que se informó que los niveles más altos de FGF21 circulante están asociados con la mortalidad por todas las causas en pacientes con ERT (17 , 18). Además, Matsui et al. informó que los niveles más altos de FGF21 circulante median parcialmente la asociación de (Presión arterial) PA elevada y/o rigidez aórtica con disfunción renal en adultos de mediana edad y mayores (19). Un estudio de Funakoshi et al. mostró que comer antes de acostarse se correlacionó con el riesgo futuro de desarrollar hipertensión en el Estudio epidemiológico Iki de aterosclerosis y enfermedad renal crónica.

Marcadores pronósticos

Se han sugerido varios marcadores de pronóstico prometedores para los resultados renales y cardiovasculares. Matsukuma et al. informó que una mayor proporción de sodio a potasio en la orina

se asoció de forma independiente con resultados renales deficientes en pacientes con ERC. Los pacientes hipertensos chinos con proporciones más altas de albúmina a creatinina tenían un riesgo significativamente mayor de primer accidente cerebrovascular isquémico. El número de nefronas en pacientes hipertensos fue significativamente menor que en los controles (20). Tsuboi et al. sugirió la utilidad de los métodos para estimar el recuento total de nefronas y la TFG de una sola nefrona en pacientes vivos, lo que ayudó a adaptar la atención del paciente según la edad o el estadio de la enfermedad, así como a predecir la respuesta a la terapia y el resultado de la enfermedad (21) .

Tratamiento

Los bloqueadores de los receptores de mineralocorticoides (ARM) (p. ej., esaxerenona) se usan en el tratamiento de la hipertensión esencial y el hiperaldosteronismo. Recientemente, se introdujo un nuevo antagonista de ARM,



la finerenona, como tratamiento para pacientes con ERC y diabetes tipo 2. Sin embargo, la hiperpotasemia se ha reconocido como un efecto secundario potencial durante el tratamiento con bloqueadores de ARM. Un reciente artículo de revisión de Rakugi et al. sugirió que es necesario conocer los grupos de pacientes en riesgo, elegir las dosis adecuadas y monitorear el potasio sérico durante la terapia para garantizar el uso clínico seguro de estos agentes-

El uso clínico de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (ISGLT2) se ha ampliado recientemente a pacientes no diabéticos con ERC e insuficiencia cardíaca, así como a pacientes diabéticos (22 , 23). En 2021 se informaron varios hallazgos novedosos con respecto a las propiedades protectoras renales de ISGLT2. En un estudio de registro del mundo real de pacientes japoneses con diabetes tipo 2 con ERC, ISGLT2 se asoció con resultados renales significativamente mejores en comparación con otros medicamentos para reducir la glucosa,

independientemente de la presencia o ausencia de proteinuria (24). Kitamura et al. informó que la adición de metformina a ISGLT2 amortigua la disminución de la TFG, pero que la administración conjunta de inhibidores de ARM mejora esta respuesta. Thomson y Vallon informaron que (1) el tratamiento con ISGLT2 reduce la presión capilar glomerular que está mediada por la retroalimentación tubuloglomerular (TGF) y (2) la respuesta del TGF a ISGLT2 implica vasoconstricción preglomerular y vasorrelajación posglomerular (25) .

Los ISGLT2 tienen un efecto antihipertensivo, que es mayor en sujetos con mayor sensibilidad a la sal e IMC (26 - 28). Además, el grado de cambio de la PA en pacientes que reciben tratamiento con iSGLT2 depende de la PA inicial; se observa una mayor reducción en pacientes con PA basal más alta, y una reducción más pequeña o un ligero aumento en pacientes con PA basal más baja (29). Estos mecanismos de regulación de la PA pueden depender parcialmente de la homeostasis de los



fluidos corporales por ISGLT2. Los SGLT2 mejoran la retención de líquidos a través de la diuresis osmótica y la natriuresis, pero se asocian con una baja tasa de hipovolemia (30 - 33), que es evidente por la regulación positiva compensatoria de los niveles de renina y vasopresina (33– 35). Estos mecanismos homeostáticos de fluidos ejercidos por ISGLT2 pueden contribuir a la estabilización de la PA. Además, estudios clínicos recientes han demostrado que los ISGLT2 reducen la PA sin cambios en la excreción urinaria de sodio y líquidos o el volumen plasmático (35 - 37), lo que sugiere el papel de otros factores, como la inhibición del sistema nervioso simpático, la restauración de la función endotelial, y reducción de la rigidez arterial (38 , 39).

Hipertensión y enfermedad cardíaca: centrándose en la relación con IC FEVIC (Insuficiencia cardíaca con FEVI conservada)

Con la creciente longevidad de las poblaciones "occidentalizadas", la insuficiencia cardíaca (IC) en los ancianos se ha convertido en un problema de creciente escala y complejidad en todo el mundo (40).

Las etapas de la IC se clasifican de la A hasta la D (41). Los pacientes con IC también se dividen en pacientes con fracción de eyección (FE) conservada (IC FEVIC), aquellos con FE levemente reducida y aquellos con FE muy reducida (IC FEVIR). La hipertensión persistente y el aumento de la rigidez arterial en la etapa A HF dan como resultado hipertrofia del ventrículo izquierdo (LV) (LVH), momento en el cual se clasifica como etapa B HF. Aunque la etiología de la IC FEVIC es diversa, se ha informado que los pacientes con IC FEVIC tienen una alta prevalencia de hipertensión, que está estrechamente asociada con una mayor rigidez arterial, HVI y disfunción diastólica del VI (41) .



En ratas Sprague-Dawley adultas, una nueva flavoproteína, la renalasa, aumentó en el tejido cardíaco hipertrófico, y la renalasa recombinante mejoró la función cardíaca y suprimió la fibrosis miocárdica en el modelo de IC (42). En ratas espontáneamente hipertensas propensas a un accidente cerebrovascular, la carboxipeptidasa X₂ (Cpxm2) se identificó como un locus que afecta la masa del VI. El análisis de biopsias endomiocárdicas de pacientes con HVI mostró una regulación positiva significativa de la expresión de CPXM2 (43). De esta forma, la investigación básica aplicada a humanos ha mostrado en detalle la fisiopatología de la HVI.

El agrandamiento de la aurícula izquierda (AI) (HAI) también se asocia con presencia de IC FEVIC (44). En respuesta a los mediadores proinflamatorios, las células endoteliales microvasculares se activan de manera inapropiada, lo que da como resultado una disfunción endotelial microvascular, lo que perpetúa el proceso inflamatorio y la fibrosis AI (45). Las manifestaciones

de estos mecanismos se han relacionado con HAI, que pueden detectarse antes de la incidencia de la fibrilación auricular. La sobrecarga simpática de la red autonómica central, incluida la corteza insular, provoca fibrosis en el borde de la vena pulmonar (VP) AI. Se sugirió que la fibrosis del borde AI-PV se originaba a partir de la inflamación local desencadenada por fibras preganglionares que terminaban en plexos ganglionares (45, 46).

En el estudio SPRINT, el control intensivo de la PA no se asoció con anomalías de AI definidas en base al ECG (47). Aunque se recomendó el volumen de AI según el área de superficie corporal para evaluar el tamaño de AI (48), se demostró que AI indexado para la altura 2 es más sensible para detectar daño subclínico de órganos en mujeres (49). En el estudio ARIC, el índice AI mínimo, pero no el máximo, se asoció significativamente con el riesgo de incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva o muerte (50).



En las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología de 2021 para el tratamiento de la IC FEVIR, el inhibidor del receptor de angiotensina/neprilisina (ARNI) y el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (ISGLT2) se recomiendan recientemente como tratamiento de primera línea. Por el contrario, no se ha demostrado que ningún tratamiento dirigido por las guías reduzca de forma convincente la mortalidad y la morbilidad en pacientes con IC FEVIC (44).

El control de la PA es importante para prevenir eventos adversos en pacientes con IC FEVIC y PA alta. En un estudio aleatorizado de pacientes con hipertensión, se observó una reducción significativa en la presión arterial sistólica (PA) (PAS) y la PA diastólica durante el día y la noche en el grupo Inhibidor del receptor de la neprilisina (ARNI) en comparación con el grupo placebo (51). ARNI también se asoció con PA reducida en pacientes con hipertensión refractaria con IC FEVIC (52). En el ensayo PARAGON-HF, una disminución en la

presión del pulso, un marcador de rigidez arterial grande, durante el período inicial de ARNI se asoció con una mejora significativa en el pronóstico de IC FEVIC (53). Por otro lado, el estudio SACRA mostró que se produjo una reducción significativa de la PA después de agregar ISGLT2 a los agentes antihipertensivos y antidiabéticos existentes en ancianos diabéticos obesos no graves con hipertensión nocturna no controlada (54) . Recientemente, en el ensayo EMPEROR-Preserved, ISGLT2 mejoró el pronóstico de los pacientes con IC FEVIC (55). A partir de lo anterior, se sugiere que la reducción de la PA nocturna y la mejora de los patrones diurnos de PA mejoran el pronóstico de la IC FEVIC (56 , 57).

La evidencia acumulada de estudios básicos y clínicos sugiere que la hipertensión es un factor de riesgo crucial para IC FEVIC. Estos datos pueden contribuir a futuros estudios destinados a dilucidar la fisiopatología más detallada



de la ICFEVIC en la investigación de la hipertensión y al desarrollo de agentes terapéuticos y/o estrategias que mejoren el pronóstico de la ICFEVIC en la hipertensión.

Conocimiento actualizado de preeclampsia; lo que debemos saber para la mDRASe y el niño.

Criterio diagnóstico

En 2017, las pautas de tratamiento de la hipertensión del American College of Cardiology/American Heart Association identificaron la hipertensión como presión arterial (PA) $\geq 130/80$ mmHg. La PA de referencia para la hipertensión durante el embarazo como se especifica en las pautas internacionales (p. ej., las pautas de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) (58) y las pautas del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) (59 , 60)) es $\geq 140/90$ mmHg. Un gran número de estudios han examinado la incidencia de

PE (Preeclampsia) y los resultados fetales según los niveles de PA. El metanálisis de estos estudios ha demostrado que la PA $\geq 120/80$ mmHg, particularmente $\geq 130/80$ mmHg, en el embarazo temprano también se asocia con mayores riesgos maternos y perinatales y propuso nuevas categorías de PA de $<120/80$ mmHg (normal) , $120-129/<80$ mmHg (normal alto) y $130-139/80-89$ mmHg (elevado) para mujeres embarazadas (61).

Herramientas de pronóstico

El valor predictivo de la PA y otras características clínicas de la PE es relativamente bajo (62 , 63). La prueba de la proporción de tirosina quinasa 1 similar a fms soluble (sFlt-1)/factor de crecimiento placentario (PlGF) resultó en una reducción de las hospitalizaciones innecesarias (64 , 65). El ADN circulante libre de células (ADNLC) y la proteína de supresión humana de la tumorigénesis 2 (ST2) aumentaron en individuos con hipertensión gestacional (HG) y PE, y sirvieron como



biomarcadores de diagnóstico. La hipertensión nocturna fue un predictor significativo de PE de inicio temprano en embarazos de alto riesgo (66). La variabilidad de la PA fue mayor en mujeres embarazadas con trastornos hipertensivos y se asoció significativamente con la mecánica del ventrículo izquierdo. La inclusión de estos factores en modelos multivariados puede mejorar las tasas de detección de PE y puede identificar a las mujeres que podrían beneficiarse de las intervenciones preventivas.

Gestión en PE

El ISSHP recomienda que se trate una PA $\geq 140/90$ mmHg, con una PA meta de 110-140/85 mmHg, mientras que el ACOG recomienda medicamentos antihipertensivos cuando una PA $\geq 160/110$ mmHg, con una PA meta por debajo de este umbral. La PA sistólica (PAS) < 130 mmHg dentro de las 14 semanas de gestación redujo el riesgo de desarrollar PE superpuesta de inicio

temprano en mujeres con hipertensión crónica (67). El proyecto Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) también mostró que el control de la PA a $<140/90$ se asoció con una reducción de los resultados adversos compuestos, sin un aumento significativo de los bebés pequeños para la edad gestacional (68) .

Resultados a largo plazo en PE

La PE está relacionada con las principales enfermedades crónicas como la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2, la dislipidemia y las enfermedades cardiovasculares. La American Heart Association enumera la hipertensión durante el embarazo como un importante factor de riesgo cardiovascular y recomienda que las mujeres afectadas se sometan a pruebas de detección del riesgo cardiovascular dentro de los 3 meses posteriores al parto (69). Dado que muchos factores de riesgo cardiovascular son modificables y están relacionados con el estilo de vida, todas las mujeres con EP



previa deben ser seguidas por médicos incluso después de la resolución de la EP.

COVID-19 y Embarazo

El embarazo podría afectar potencialmente la susceptibilidad y la gravedad de COVID-19. Los casos graves de COVID-19 se presentan con síntomas similares a los de la PE. El mimetismo de PE por COVID-19 se confirmó después del alivio de los síntomas preeclámpticos sin parto de la placenta (70). En COVID-19, la función de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) disminuye y posteriormente, aumenta la actividad de la angiotensina II (Ang) (71). De manera similar a la PE, COVID-19 da como resultado un aumento en la relación sFlt-1/PIGF debido al desequilibrio patológico de Ang II/Ang (1-7) (72). La mayoría de los expertos creen que es probable que el SARS-CoV-2 se vuelva endémico y que se necesita una recopilación continua de datos sobre los efectos del COVID-19 durante el embarazo.

Se necesita más investigación para disminuir las muertes maternas y fetales relacionadas con la PE y para reducir los riesgos maternos de enfermedades crónicas en el futuro. La participación de los médicos es necesaria para ofrecer una atención médica adecuada a las mujeres con EP previa, y se esperan publicaciones continuas de temas relacionados con la PE.

Métodos apropiados de evaluación de la presión arterial para la prevención de complicaciones de la hipertensión

Los valores de la presión arterial (PA) pueden variar y fluctuar ampliamente según el método y el entorno de medición de la sangre. A través de la medición e interpretación adecuadas de los valores de PA, la hipertensión puede diagnosticarse, tratarse y guiarse correctamente (73). Para dar un ejemplo, la postura corporal adecuada es importante para una medición precisa de la PA. Wan et al. demostró que los niveles de PA medidos con la espalda en una posición sin apoyo



fueron 2,3/1,0 mmHg más altos que los medidos con la espalda en una posición con apoyo. Glenning et al. demostraron la utilidad de medir la presión arterial diastólica al inicio de la cuarta fase de Korotkoff (K4), cuando K5 es indetectable en condiciones de ejercicio en niños y adolescentes. En los últimos años, ha aparecido una variedad de dispositivos y técnicas de medición de la PA, y la evidencia acumulada ha demostrado la viabilidad, reproducibilidad y utilidad de estos dispositivos (74 , 75). Kario et al. (76) demostraron la relación entre la PA mediante un dispositivo de PA portátil oscilométrico con muñequera recientemente lanzado y la hipertrofia ventricular izquierda. Llegaron a la conclusión de la variabilidad y utilidad de los dispositivos de presión arterial portátiles para detectar la hipertensión diurna enmascarada. La medición automatizada de la presión arterial en el consultorio (AOPA, por sus siglas en inglés) incluye el registro de varias lecturas de PA utilizando un

esfigmomanómetro oscilométrico totalmente automatizado con el paciente descansando solo en un lugar tranquilo, lo que potencialmente minimiza el efecto de bata blanca. El metanálisis más completo (77) informó que AOPA es equivalente a la PA domiciliaria (HTA), pero el valor diagnóstico y la variabilidad de AOPA aún son controvertidos. Lee et al. (78) evaluó la precisión diagnóstica de dos máquinas AOPA y mediciones manuales de presión arterial en el consultorio (PAC) en individuos chinos y aclaró la menor importancia diagnóstica de AOPA que la de PAC. Estudios recientes recomiendan encarecidamente el uso generalizado de la HTA auto medida (79) porque la HTA tiene una mejor reproducibilidad que la PA en el consultorio (PAC), mejora la adherencia al tratamiento, nos permite detectar poblaciones de alto riesgo y tiene valor pronóstico para la enfermedad cardiovascular (ECV) (80 – 82). Tanto los valores elevados de la PA matutina como nocturna y la alteración del ritmo circadiano de la PA evaluados por cada



método o dispositivo de medición de la PA se asocian con peores resultados cardiovasculares. Zhan et al. (83) demostraron que la monitorización de la HTA mejoró la adherencia al tratamiento y el control de la PA en los estadios 2 y 3 de la hipertensión. Hoshide et al. (84) demostraron la asociación de la PA nocturna evaluada por HTA y eventos ECV, independientemente de los niveles de péptido natriurético cerebral N-terminal pro (NT-proBNP), en la población clínica japonesa. Narita et al. demostró que la diferencia elevada entre la PA sistólica matutina y vespertina se asoció con una mayor incidencia de eventos ECV en el estudio J-HOP. Narita et al. también demostraron que la hipertensión resistente al tratamiento diagnosticada mediante el control de la HTA se asoció con un mayor riesgo de ECV independientemente del daño cardiovascular en la misma cohorte japonesa. Oliveira et al. demostró que la puntuación SAGE calculada por la PA sistólica, la edad, la glucemia en ayunas y la tasa de filtración glomerular estimada

se asoció con la velocidad de la onda del pulso medida por dispositivos oscilométricos y concluyó que una puntuación SAGE ≥ 8 podría usarse para identificar un alto riesgo de eventos ECV. MAPA se considera actualmente como el método de referencia para el diagnóstico de hipertensión en adultos, niños y embarazo. Salazar et al. demostraron hipertensión nocturna evaluada por MAPA como un predictor significativo de preeclampsia/eclampsia de inicio temprano en mujeres embarazadas de alto riesgo en un estudio de cohorte en Argentina. MAPA también nos ayudó a notar patrones circadianos anormales en PA, que están asociados con un mayor volumen circulante, determinado en gran medida por la sensibilidad a la sal y la ingesta de sal. La comprensión de estos mecanismos patogénicos en condiciones de hipertensión nocturna e insuficiencia cardíaca sugiere varias farmacoterapias antihipertensivas nuevas, incluidos los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2, los inhibidores de la neprilisina del receptor de angiotensina y los



antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (56 , 85 , 86). Kario et al. demostraron el efecto de la esaxerenona, un bloqueador de los receptores de mineralocorticoides altamente selectivo, para mejorar la hipertensión nocturna y los niveles de NT-proBNP. Esaxerenon podría ser una opción de tratamiento eficaz, especialmente para pacientes hipertensos nocturnos con patrón ascendente o no dipper.

Métodos de medición de la presión arterial variable y evaluación de factores asociados con el pronóstico de la enfermedad cardiovascular

Consideración de la fragilidad y el ejercicio en el manejo de la hipertensión y el daño de órganos

Fragilidad

La fragilidad se define como el declive fisiológico y un estado de vulnerabilidad al estrés y produce resultados adversos en la salud (87). La fragilidad consta de

múltiples dominios, como factores físicos, sociales y psicológicos. El deterioro cognitivo es uno de los factores relacionados con la fragilidad, ya que el control de la presión arterial (PA) se reduce significativamente en la demencia o el deterioro cognitivo en un metanálisis (88). Sin embargo, en la población anciana mayor de 80 años, no se demostró el efecto positivo de la terapia antihipertensiva para prevenir la demencia (89 - 91).

Quin et al. Demostró que la prevalencia de demencia fue del 30% en una muestra de 47.179 pacientes hipertensos. Se observó heterogeneidad debido al origen étnico, el diseño del estudio (estudio transversal o de cohortes) y las herramientas de evaluación de la cognición (92). Li. et al. investigó la asociación entre el grosor de la íntima carotídea (GIMC) y la función cognitiva en pacientes hipertensos. El GIMC se asoció significativa y negativamente con las puntuaciones del MMSE en personas de ≥ 60 años, pero no en las de < 60 años.



Las guías de PA en varios países sugieren que el manejo de la PA debe llevarse a cabo en el contexto de la fragilidad o el final de la vida, y la observación cuidadosa, incluido el control personalizado de la PA entre las personas mayores, es esencial. Un total de 535 pacientes con hipertensión (edad 78 (70-84) años, 51 % hombres, 37 % con fragilidad) fueron seguidos prospectivamente durante 41 meses, e Inoue et al . evaluaron la mortalidad asociada con la fragilidad y la PA. (93). La fragilidad se evaluó mediante la lista de verificación de Kihon. Entre los 49 pacientes que fallecieron, las tasas de mortalidad fueron más bajas en aquellos con PA sistólica < 140 mmHg y sin fragilidad y más altas en aquellos con PA sistólica < 140 mmHg y frágiles. Los resultados indican que los pacientes frágiles tienen un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas que los pacientes no frágiles, y la PA debe controlarse teniendo en cuenta el estado de fragilidad, lo que está en consonancia con informes anteriores (94) . Nuestro

último estudio mostró que en pacientes con puntajes MMSE conservados, una PA más alta se asoció con deterioro cognitivo, y aquellos con puntajes MMSE por debajo de 24 puntos tuvieron resultados opuestos (95). Los adultos mayores con deficiencia auditiva tienen mayores tasas de hospitalización, mortalidad, caídas, fragilidad, demencia y depresión. Miyata et al. realizó un estudio utilizando datos de registros médicos de controles de salud: los niveles más altos de PAS se asociaron con un mayor riesgo de discapacidad auditiva objetiva a 1 kHz.

Manejo de la hipertensión en pacientes frágiles. ADL actividades de la vida diaria, AIVD actividades instrumentales de la vida diaria

Ejercicio

En la era del avance técnico, las personas pasan menos tiempo activas, lo que genera riesgos cardiovasculares, incluida la hipertensión. Sin embargo, las guías enfatizan la importancia de las estrategias no farmacológicas como la modificación



del estilo de vida y el ejercicio para prevenir enfermedades (96).

Sardeli et al. compararon tipos de ejercicio que son beneficiosos para la salud. El estudio comparó los efectos del entrenamiento aeróbico (EA), entrenamiento de resistencia (ER) y entrenamiento combinado (EC) en adultos mayores hipertensos mayores de 50 años. Hubo amplios beneficios para la salud asociados con el entrenamiento físico, y la EC fue la intervención más efectiva para mejorar un amplio espectro de condiciones de salud, incluida la aptitud cardiorrespiratoria, la fuerza muscular, el IMC, la masa grasa, la glucosa, EC y ER (97). J Almeida et al. mostró que el entrenamiento con ejercicios de agarre isométrico redujo la PA sistólica en pacientes hipertensos tratados. La subida de escaleras y la función vascular fueron evaluadas por Yamaji et al. Hubo una diferencia significativa en la vasodilatación inducida por nitroglicerina entre el grupo sin hábitos de subir escaleras y los otros grupos con dos o más hábitos de subir.

Hansford et al. estudiaron la seguridad del entrenamiento de resistencia y concluyeron que el entrenamiento de resistencia isométrica (ERI) era seguro y conducía a una reducción potencialmente clínicamente significativa de la PA

Variabilidad de la presión arterial: objetivo terapéutico para la prevención de enfermedades cardiovasculares

En las últimas tres décadas, ha habido muchos informes sobre las asociaciones de varios parámetros de la variabilidad de la presión arterial (PA) con un mayor riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular (ECV); estos parámetros incluyen la variabilidad de la PA a corto plazo (VPA), es decir, el VPA latido a latido y el VPA ambulatorio, la anomalía del patrón de caída de la PA nocturna y el VPA a mediano y largo plazo, es decir, el VPA día a día y variaciones estacionales en PA (98 - 106). Además, la VPA se ha asociado con la progresión del daño orgánico endovascular relacionado con la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal crónica y la función cognitiva (107



– 111). Varios factores que están asociados con VPA anormal (112), así como factores ambientales como temperaturas frías o cálidas y cambios climáticos estacionales, aumentan las fluctuaciones en PA. Los factores intrínsecos individuales, como el tono nervioso simpático, la rigidez arterial, la actividad física y el estrés mental, también contribuyen a la elevación del VPA. De acuerdo con las evaluaciones de las anomalías de la VPA, se necesitan mediciones de la PA fuera del consultorio, como la monitorización de la PA ambulatoria y domiciliaria. Para evaluar los niveles de PA durante la noche, hay disponibles dispositivos de monitorización de la PA en el hogar equipados con una función para lecturas de la PA nocturnas y nuevos dispositivos de monitorización de la PA nocturna de muñeca (76). Aunque existen problemas con respecto a la precisión de la medición, los dispositivos de control de la PA sin manguito, por ejemplo, los que utilizan el tiempo de tránsito del pulso, se pueden usar para estimar los niveles de

PA durante la noche. Dichos dispositivos de presión arterial sin manguito también pueden evaluar la VPA latido a latido. Además, mediante el uso del dispositivo de monitorización de la PA ambulatoria equipado con sensores múltiples desarrollado por nuestro grupo de investigación, es posible evaluar la VPA asociada con cambios en la temperatura, la actividad física y/o la presión atmosférica (113) .

En función de los mecanismos subyacentes a la anomalía del VPA de un paciente determinado, se pueden considerar varios métodos para el tratamiento de esa anomalía. Por ejemplo, mejorar la activación excesiva del sistema nervioso simpático puede ser útil en el tratamiento de las anomalías del VPA (114), y se ha informado que la denervación renal reduce el VPA ambulatorio (115). Los descensos anormales de la PA nocturna pueden tratarse disminuyendo la PA nocturna. En pacientes con apnea del sueño, se



reconoce que mejorar la calidad del sueño e implementar presión positiva continua en las vías respiratorias es útil para el control nocturno de la PA (116). Además, se ha informado que el ajuste temprano de los medicamentos antihipertensivos es útil para suprimir las variaciones estacionales de la PA, lo que conduce a una disminución del riesgo de eventos ECV (99)). Además, las condiciones de alojamiento y la temperatura ambiente están estrechamente relacionadas con los niveles de PA, y el control adaptativo de la temperatura ambiente sería útil para suprimir los aumentos invernales de PA (117 , 118). En la práctica clínica, no debemos olvidar que los parámetros de VPA están interrelacionados. Por ejemplo, la evaluación frecuente de los niveles de PA y el ajuste de los medicamentos antihipertensivos pueden suprimir el VPA de una visita a otra, lo que a su vez lleva a la supresión de las variaciones estacionales de la PA.

Perspectivas actuales y futuras en el manejo de la variabilidad de la presión arterial.

La variabilidad de la PA a corto y largo plazo está asociada con el riesgo de eventos ECV independientemente de cada nivel de PA. Las mediciones de la PA fuera del consultorio, como la MAPA y la monitorización de la PA en el hogar, y otros nuevos dispositivos de PA son útiles para evaluar los diversos tipos de variabilidad de la PA. Para suprimir la variabilidad de la PA, se consideran varios métodos de manejo, que incluyen nuevos medicamentos antihipertensivos, cronoterapia, condiciones de alojamiento y denervación del sistema nervioso simpático. Monitorización ambulatoria de la presión arterial MAPA, variabilidad de la presión arterial ambulatoria VPAA, inhibidor de neprilisina, inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 ISGLT2 entre otros.

Durante la próxima década, será necesario acumular más datos sobre cómo administrar y controlar la VPA. Además,



se deben realizar estudios futuros para verificar si los diferentes tipos de manejo de son útiles para prevenir eventos de ECV.

Terapia óptima y manejo clínico de la obesidad/diabetes

La obesidad/diabetes es una comorbilidad importante en pacientes con hipertensión, y estas condiciones a menudo comparten condiciones patológicas comunes, como la resistencia a la insulina y el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Uno de los aspectos más destacados de los últimos años en el área de la obesidad/diabetes han sido los notables beneficios de los nuevos agentes hipoglucemiantes observados en ensayos clínicos a gran escala sobre los resultados cardiorrenales, seguido de las actualizaciones de las guías clínicas relevantes y la expansión de la aplicación clínica de esos agentes (119). En particular, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 y los agonistas del receptor del péptido 1

similar al glucagón ahora se recomiendan preferentemente en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) y riesgo cardiorrenal específico, independientemente del estado de la diabetes o el uso previo de metformina (120) . Cabe señalar, por supuesto, que esos agentes redujeron el riesgo de eventos cardiorrenales, y sus efectos multifacéticos más allá de los efectos hipoglucemiantes también están atrayendo la atención clínica. En una serie de reseñas 'Nuevos horizontes en el tratamiento de la hipertensión' en Hypertension Research, Tanaka y Node (121) discutieron los efectos modestos de esos agentes sobre la reducción de la presión arterial (PA) y las perspectivas clínicas. También propusieron un nuevo estilo de atención normal para la diabetes y sus complicaciones utilizando agentes basados en la evidencia con efectos multidisciplinarios, en parte con el objetivo de reducir la polifarmacia y evitar su posible daño. Esta acción mejorará la calidad de atención de la hipertensión en pacientes con obesidad/diabetes; sin embargo, una



población sustancial con hipertensión tratada todavía tiene un control inadecuado de la presión arterial, lo que se reconoce como hipertensión resistente (HR). Debido a la dificultad para distinguir la HR verdadera de la pseudo-HR por falta de adherencia, se sabe poco sobre las características clínicas de la HR verdadera. Chiu et al. de Boston comunicaron una prevalencia notable (26,6 %) de la HR verdadera en pacientes con DT2 registrados en el ensayo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure e identificaron varios predictores independientes, como una PA basal más alta, un mayor número de antihipertensivos basales, macroalbuminuria, enfermedad renal crónica y antecedentes de accidente cerebrovascular. Además, los pacientes con HR verdadera exhibieron un peor pronóstico que los que no la tenían, lo que sugiere una necesidad emergente de una detección eficaz y un tratamiento intensificado para los pacientes con HR verdadera.

Presentación esquemática del tema 'Obesidad/Diabetes'

El objetivo del tratamiento de la PA en pacientes con diabetes e hipertensión es inferior a 130/80 mmHg (122), y el control intensificado de la PA se asoció con un riesgo reducido de accidente cerebrovascular (123 - 125). También se recomienda la terapia intensiva de reducción de lípidos para pacientes con DT2 en riesgo de ECV (126); sin embargo, un estudio EMPATHY que investigó el efecto de la terapia intensiva para reducir los lípidos (objetivo de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) < 70 mg/dL) sobre los resultados cardiovasculares no logró demostrar los beneficios clínicos de la terapia intensiva con estatinas en pacientes con DTS, retinopatía diabética, niveles elevados de LDL-C y ninguna ECV conocida (127). En un subanálisis del estudio EMPATHY, Shinohara et al. (128) reveló por primera vez que la terapia intensiva con estatinas se asoció con un riesgo reducido de eventos cardiovasculares en comparación con la



terapia estándar (objetivo de ≥ 100 a < 120 mg/dl) en un subgrupo con PA basal $\geq 130/80$ mmHg pero no en otro. subgrupo con PA basal $< 130/80$ mmHg. Sus hallazgos sugieren que la PA basal también es un posible determinante del C-LDL objetivo en esa población de pacientes, aunque las razones precisas de la diferencia en los beneficios clínicos del tratamiento intensivo con estatinas entre los subgrupos según los niveles basales de PA aún son inciertas.

La obesidad es un problema de salud global crucial a lo largo de las generaciones. La obesidad y la resistencia a la insulina causan varios trastornos cardiometabólicos, incluida la hipertensión, y aumentan el riesgo de ECV posterior. Por lo tanto, se necesitan con urgencia más acciones contra la obesidad y los trastornos cardiometabólicos para las personas de todas las generaciones (129 , 130). En este contexto, Fernandes et al. de Brasil reveló por primera vez que los metabolitos Ang-(1-7) y des-Arg9BK eran nuevos marcadores biológicos de la

obesidad adolescente y perfiles de riesgo cardiovascular relevantes, como presión arterial elevada, lípidos e inflamación. Thu et al. de Singapur encontraron una asociación positiva entre el tejido adiposo visceral acumulado y la PA sistólica en mujeres de mediana edad, independientemente de la carga de marcadores inflamatorios. Curiosamente, Haze et al. (131) demostró claramente que una mayor proporción de volumen de grasa visceral a subcutánea era un factor de riesgo independiente de disfunción renal en pacientes japoneses con aldosteronismo primario. Estos hallazgos deberían resaltar la importancia clínica y la necesidad de más investigación para explorar marcadores sustitutos de la obesidad en el cuidado de la hipertensión y sus condiciones relacionadas.

Murai et al. (132) demostró con elegancia que la hiperinsulinemia posterior a la carga se asoció de forma independiente con un aumento de la rigidez arterial evaluada mediante la velocidad de la onda del pulso braquial-tobillo (PBT) en jóvenes estudiantes de



medicina de la Universidad de Medicina de Jichi. Dada la estrecha relación patológica entre la hiperinsulinemia y la mayoría de las ECV, incluida la insuficiencia cardíaca (133 , 134), sus hallazgos sugieren que la insuficiencia vascular inducida por la hiperinsulinemia es uno de los factores clave de ese vínculo patológico. Curiosamente, Fryer et al. del Reino Unido también encontraron que la rigidez arterial evaluada por la VOP carótido-femoral se vio exacerbada por el consumo de una comida rica en grasas en relación con una comida baja en grasas antes de 180 minutos de estar sentado ininterrumpidamente. Es importante destacar que las pruebas de rigidez arterial podrían reflejar con precisión incluso una combinación de comportamientos desfavorables de este tipo y, por lo tanto, la evaluación de la función vascular tiene el potencial de reflejar un amplio espectro de riesgo cardiovascular y brindar una oportunidad clínica para una mejor estratificación del riesgo y una modificación óptima (135) .

Esperamos acumular y consolidar la evidencia de las pruebas de función vascular y seguir aplicándolas a la atención cardiovascular real (136).

Una nueva era de progreso en el tratamiento del aldosteronismo primario: antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, un nuevo ensayo de aldosterona y una guía de práctica clínica

Un tema candente en 2022 fueron los avances en el tratamiento de la hipertensión asociada al receptor de mineralocorticoides (ARM) (137), en particular el aldosteronismo primario (AP). El antagonista de ARM no esteroideo (ARMA) esaxerenona ahora se usa ampliamente en Japón. Kario et al. (138) informó que la esaxerenona redujo la presión arterial nocturna en pacientes con hipertensión esencial, según la evaluación ambulatoria de la presión arterial y los ensayos de péptido natriurético cerebral N-terminal. Yoshida et al. (139) informaron que los ARM



como la esaxerenona mejoraron la calidad de vida de los pacientes con HTA. Ito et al. (140) informaron que el tratamiento adicional con esaxerenona con dosis máximas tolerables de un inhibidor del sistema renina-angiotensina (IECA) redujo la relación albúmina-creatinina urinaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (ESAX-DN), lo que sugiere un efecto renoprotector contra la nefropatía diabética . Varios estudios clínicos de otro ARM no esteroideo, la finerenona FIDELIO-DKD (141), FIGARO-DKD (142) y FIDELITY (143), han demostrado su efecto renoprotector frente a la nefropatía diabética así como frente a eventos cardiovasculares, particularmente la hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica. Aunque no hay informes de estudios clínicos sobre finerenona para PA, la finerenona se puede usar en el futuro para pacientes con diabetes tipo 2 con PA, ya que la obesidad, la intolerancia a la glucosa y la apnea del sueño son complicaciones

comunes en pacientes con PA (144) . De manera similar, se ha demostrado que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (ISGLT2) mejoran el pronóstico de la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica en personas con diabetes tipo 2 EMPA-REG OUTCOME (145), DECLARE-TIMI 58 (146), DAPA- IC(147), y DAPA-ERC (22). Dado que los ARM esteroideos, como la espironolactona y la eplerenona, son eficaces en el tratamiento de las etapas leves a graves de la insuficiencia cardíaca RALES, EPHEBUS (148) y EPHEBUS-HF (149), el tratamiento combinado con ARM y ISGLT2, además de un inhibidor del sistema renina angiotensina aldosterona, puede ser un nuevo tratamiento efectivo para la protección cardíaca y renal en pacientes diabéticos tipo 2. En segundo lugar, la ablación por radiofrecuencia de tumores suprarrenales macroscópicos (150 - 152) se ha informado como un tratamiento alternativo para la AP para reducir la presión arterial y los niveles de



aldosterona en plasma. Este tratamiento ha sido cubierto por proveedores de seguros de salud en Japón desde abril de 2022, pero es necesario validar los resultados a largo plazo.

Otro tema relevante fue el lanzamiento de la medición de la aldosterona sérica mediante un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente (CLEIA), que utiliza un método sándwich de dos pasos. Previamente, los niveles bajos de aldosterona pueden haberse medido incorrectamente (153). Las nuevas cifras de CLEIA están estrechamente relacionadas con los valores de cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem; el nuevo ensayo es más preciso que el radioinmunoensayo anterior, que sobrestimaba los niveles de aldosterona en suero (154 - 156). Por lo tanto, la Sociedad Endocrina de Japón emitió una Guía Clínica de Aldosteronismo Primario en 2021 (157). El método CLEIA también se utiliza para medir los niveles de aldosterona en orina; Ozeki et al. (158) propusieron un punto de corte diagnóstico de AF de ≥ 3 $\mu\text{g}/\text{día}$

para la prueba de carga de sal oral. Actualmente, el método CLEIA solo está disponible en Japón.

Los exosomas pueden servir como biomarcadores de la actividad de ARM. Ochiai-Homma et al. (159) se centró en la pendrina, un intercambiador de $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ – que solo se expresa en las células renales intercaladas. En un modelo de rata, el nivel de pendrina en el exosoma urinario se redujo mediante intervenciones terapéuticas preferidas para pacientes con PA; el nivel urinario se correlacionó con el nivel renal. Este modelo puede ayudar a dilucidar la fisiopatología de la lesión orgánica inducida por AP (160).

Finalmente, Haze et al., Segawa et al., Nishimoto et al., Chen et al., y Liu et al. han realizado interesantes estudios clínicos con respecto a la PA y el papel de la adosterona.



Avances en la denervación renal para el tratamiento de la hipertensión: evidencia actual y perspectivas futuras

Está bien establecido que la denervación renal (DR) disminuye la presión arterial (PA) en varios modelos de hipertensión en animales y humanos (161 - 165). Aquí, revisamos estudios relacionados con DR publicados en Hypertension Research en 2021. El efecto antihipertensivo de la DR está mediado por la interrupción de las salidas eferentes del cerebro al riñón y las entradas aferentes del riñón al cerebro, lo que suprime el flujo de salida simpático sistémico (165 , 166) . En la investigación básica, hay dos métodos de DR: DR total (DRT) realizado mediante corte quirúrgico de los nervios renales para extirpar los nervios eferentes y aferentes y DR aferente selectivo (DRAS) realizado mediante la aplicación de capsaicina a los nervios renales para extirpar específicamente los nervios aferentes que expresan receptores de capsaicina (167 , 168). Katsurada et al. (169) revisó informes anteriores que

abordan los diferentes efectos de DRT y DRAS en diferentes modelos animales de hipertensión, lo que sugiere orígenes potencialmente complicados y diversificados de hipertensión. Los posibles efectos terapéuticos de DRT y DRAS también se han informado en modelos animales de insuficiencia cardíaca (170).

Temas sobre denervación renal. PA presión arterial, DR denervación renal

En la práctica clínica, los dispositivos de DR de radiofrecuencia, ultrasonido y alcohol se han desarrollado como dispositivos de catéter de segunda generación y se han evaluado en ensayos controlados aleatorios. Ogoyama et al. (171) informó un metanálisis de nueve ensayos aleatorios controlados simulados de DR que mostró que DR redujo significativamente una variedad de parámetros de PA en el consultorio, en el hogar y en 24 h en pacientes con hipertensión resistente, no controlada y sin tratamiento previo. No hubo



diferencias significativas en la magnitud de la reducción de la PA entre los dispositivos basados en radiofrecuencia y los basados en ultrasonido.

El Registro Global SYMPPLICITY (GSR) es un registro prospectivo de todos los participantes para evaluar la seguridad y la eficacia de DR en una población del mundo real (172). El GSR general ha inscrito a más de 2700 pacientes, y más de 2300 de estos han sido seguidos durante 3 años (173). GSR Korea es un subestudio de registro coreano de GSR (N = 102) (174). Kim et al. informaron los resultados de seguimiento de 3 años del GSR Korea que mostraron que DR condujo a reducciones sostenidas en la PA sistólica en el consultorio a los 12, 24 y 36 meses ($-26,7 \pm 18,5$, $-30,1 \pm 21,6$ y $-32,5 \pm 18,8$ mmHg, respectivamente) sin problemas de seguridad. Recientemente, se ha informado sobre la eficacia y seguridad de la DR de radiofrecuencia de segunda generación hasta por 36 meses (175).

El ensayo REQUIRE de Kario et al. es el primer ensayo de ultrasonido DR en pacientes asiáticos de Japón y Corea del Sur con hipertensión que reciben terapia antihipertensiva. Los hallazgos del estudio fueron neutrales para el criterio principal de valoración, con reducciones similares en la PA sistólica de 24 h a los 3 meses en los grupos DR ($-6,6$ mmHg) y control simulado ($-6,5$ mmHg). Aunque la reducción de la PA después de la DR fue similar a la de otros estudios controlados con simulación (161 , 162 , 164 , 176), el grupo simulado en este estudio mostró una reducción mucho mayor. A diferencia de RADIANCE-HTN TRIO que utilizó un sistema de catéter de ultrasonido para medir su punto final primario, REQUIRE no estandarizó los medicamentos ni midió la adherencia a los mismos, lo que puede llevar a una mayor variabilidad en el resultado de la PA; además, REQUIRE no fue un estudio doble ciego, lo que puede dar lugar a un sesgo importante. Otro factor importante es que el 32,4% de los pacientes mostró hiperaldosteronismo en el ensayo



REQUIRE. Los pacientes con aldosteronismo primario tienen una actividad nerviosa simpática disminuida y es probable que respondan mal a la DR (177). Las lecciones de REQUIRE nos permitirán diseñar un ensayo de seguimiento para realizar una evaluación definitiva de la eficacia de DR en pacientes asiáticos con hipertensión.

Otro tema es la preferencia del paciente por DR. Kario et al. realizó una encuesta nacional basada en la web en Japón e informó que la preferencia por DR fue expresada por 755 de 2392 pacientes japoneses (31,6 %) y fue mayor en hombres, en pacientes más jóvenes, en aquellos con PA más alta, en pacientes que se adhirieron menos a la terapia con medicamentos antihipertensivos, en aquellos que tuvieron efectos secundarios relacionados con los medicamentos antihipertensivos y en aquellos con insuficiencia cardíaca comórbida. Esto debe tenerse en cuenta al tomar decisiones compartidas sobre la terapia antihipertensiva.

Temas recientes en la investigación del ácido úrico y el control de la PA: las dificultades de controlar la hiperuricemia

Los mecanismos que vinculan la hiperuricemia, la arteriosclerosis, la hipertensión, la enfermedad renal crónica y la enfermedad cardiovascular son cada vez más claros (178 – 181). Sin embargo, no está claro si el tratamiento de la hiperuricemia mejora estas enfermedades. A continuación se presentan algunos temas recientes de investigación sobre el ácido úrico.

Mecanismos que vinculan la hiperuricemia y la arteriosclerosis, la hipertensión, la enfermedad renal crónica y la enfermedad cardiovascular. ATP trifosfato de adenosina, enfermedad renal crónica

En primer lugar, el tratamiento reductor de urato con alopurinol, un inhibidor de la



xantina oxidasa (XO), no redujo la disminución de la TFG en comparación con el placebo en el ensayo PERL (Preventing Early Renal Loss in Diabetes) (182) o ERC-FIX (Controlled Trial de la ralentización de la progresión de la enfermedad renal a partir de la inhibición de la xantina oxidasa) (183). Estos resultados fueron similares a los resultados de FEATHER (Febuxostat Versus Placebo Randomized Controlled Trial Concerned Renal Function inpatients with Hyperuricemia Complicated by Chronic Kidney Disease Stage 3) de Japón (184). Además, el estudio PRIZE (Program of Vascular Evaluation Under Uric Acid Control by the Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat: Multicenter, Randomized, Controlled) mostró que febuxostat no retrasó la progresión de la aterosclerosis carotídea en pacientes con hiperuricemia asintomática (185) . Estos resultados sugieren las dificultades del manejo de la hiperuricemia para la prevención de la enfermedad renal crónica (ERC) y/o la arteriosclerosis.

En segundo lugar, FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial) demostró que febuxostat no era inferior a la terapia con alopurinol con respecto al criterio principal de valoración cardiovascular, todas las causas o muertes cardiovasculares (186). Los resultados de FAST fueron diferentes de los resultados del ensayo CARES (The Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol inpatients with Gout and Cardiovascular Morbidities) (187) , y los autores resumieron que el consejo regulatorio para evitar el uso de febuxostat en pacientes con enfermedades cardiovasculares la enfermedad debe ser reconsiderada y modificada (186).

En Hypertension Research 2021, se publicaron varios artículos importantes sobre la investigación del ácido úrico. Mori et al. informó que un nivel alto de ácido úrico en suero se asocia con un aumento de la presión arterial sistólica en mujeres pero no en hombres en sujetos que se sometieron a controles de salud anuales (188). Su grupo también informó que un nivel bajo de ácido úrico



es un factor de riesgo significativo para la ERC durante 10 años solo en mujeres, y un nivel elevado de ácido úrico aumenta el riesgo de ERC en ambos sexos. Además, Li et al. informaron que los niveles elevados de ácido úrico en suero en sujetos sin accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria y medicación para la hiperuricemia o la gota de 40 a 79 años de edad fueron predictores independientes de accidente cerebrovascular total, especialmente accidente cerebrovascular isquémico, en mujeres pero no en hombres en una cohorte de 10 años estudio. Estos resultados sugirieron la posibilidad de que tanto la hiperuricemia como la hipouricemia en las mujeres pudieran estar asociadas con un mayor riesgo de hipertensión, ERC y accidente cerebrovascular que en los hombres.

Azegami et al. informaron un modelo de predicción de presión arterial alta en adultos jóvenes de 12 a 13 años seguidos durante un promedio de 8,6 años. Los resultados mostraron que el ácido úrico era un predictor importante de presión arterial alta (189).

Kawasoe et al. informaron que los niveles séricos de ácido úrico altos (4.1–5.0, 5.1–6.0 y ≥ 6.1 mg/dL) y bajos (≤ 2.0 mg/dL) se asociaron significativamente con una mayor prevalencia de presión arterial alta en comparación con 2.1–4.0 mg/dL de ácido úrico sérico en sujetos que se sometieron a controles de salud (190). Los resultados fueron compatibles con un informe anterior estratificado por sexo (191). Los niveles séricos de ácido úrico y los riesgos de enfermedades son muy diferentes entre hombres y mujeres, y es deseable realizar todos los análisis por sexo al realizar una investigación sobre el ácido úrico.

Furuhashi et al. informó que la actividad de la xantina oxidoreductasa (XOR) en plasma se asoció con hipertensión en 271 sujetos no diabéticos en el estudio Tanno-Sobetsu (192). Kusunose et al. informaron que el tratamiento adicional con febuxostat en pacientes con hiperuricemia asintomática durante 24 meses podría tener efectos preventivos potenciales sobre la alteración de la disfunción diastólica en el subanálisis del



estudio PRIZE (193). Estos informes sugirieron los posibles efectos antioxidantes directos del tratamiento, tal como se refleja en los niveles de ácido úrico en suero, así como sus propiedades reductoras de la xantina oxidasa en los tejidos. Si el uso preferencial de los inhibidores de la xantina oxidoreductasa XO se convierte en una nueva estrategia terapéutica para la prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes con hiperuricemia asintomática, está en espera de más ensayos de alta calidad. Finalmente, Nishizawa et al. informaron un mini artículo de revisión centrado en la relación entre la hiperuricemia y la ERC o las enfermedades cardiovasculares, y resumieron que se necesitan estudios científicos básicos y clínicos detallados y de alta calidad sobre la hiperuricemia y el metabolismo de las purinas.

Investigación básica: elucidación de la patogénesis del "mosaico" de la hipertensión

La patogenia de la hipertensión es multifactorial y muy compleja, como se describe en la “teoría del mosaico” de la hipertensión. La investigación básica juega un papel crítico en el esclarecimiento de la patogenia del “mosaico” de la hipertensión y el desarrollo de su tratamiento.

En el campo del cerebro y el sistema nervioso autónomo, Chen et al. demostraron que la exposición leve al frío provoca una desregulación autonómica, como un aumento de la actividad simpática, una disminución de la sensibilidad barorrefleja y una mala calidad del sueño, lo que provoca una elevación de la presión arterial (PA) en ratas normotensas (194). Este hallazgo puede tener implicaciones críticas para la ocurrencia de eventos cardiovasculares a bajas temperaturas ambientales. Además, Domingos-Souza et al. demostraron que la capacidad de la activación del barorreflejo para modular la hemodinámica e inducir una adaptación vascular duradera depende de manera crítica de los parámetros eléctricos y la



duración de la estimulación del seno carotídeo en ratas espontáneamente hipertensas (SHR, por sus siglas en inglés) (195), proponiendo una justificación para mejorar la terapia de activación barorrefleja en humanos. Aunque en estos dos estudios solo se utilizaron ratas normotensas e hipertensas, sin comparar las dos cepas, estudios previos han demostrado que la función y la actividad neuronal en los núcleos simpatorreguladores cardiovasculares, incluido el núcleo del tracto solitario y la médula ventrolateral rostral, que están implicados en la regulación barorrefleja, son diferentes entre ratas normotensas e hipertensas (196, 197). Sería interesante realizar más estudios que comparen modelos animales normotensos y varios hipertensos.

En el riñón, Kasacka et al. mostró que la actividad de la vía Wnt/ β -catenina aumenta en SHR y en ratas hipertensas con dos riñones y un clip (2K1C), mientras que se inhibe en ratas con sal de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) de acuerdo con la inmunohistoquímica

renal (198). El sistema renina-angiotensina (RAS) intrarrenal también está implicado en la regulación de la PA. En el daño renal con una barrera de filtración glomerular alterada, el angiotensinógeno derivado del hígado filtrado a través de los glomérulos dañados regula la actividad del SRA intrarrenal (199). Matsuyama et al. demostraron además que la filtración glomerular del angiotensinógeno derivado del hígado, dependiendo de la presión capilar glomerular, provoca el ritmo circadiano del SRA intrarrenal con imágenes in vivo utilizando microscopía multifotónica (200)). Fukuda y sus colegas han demostrado que el complemento 3 (C3) es un factor principal que activa el RAS intrarrenal. Otsuki y Fukuda et al. además, demostró que TWIST1, un factor de transcripción que regula la embriogénesis mesodérmica, aumenta transcripcionalmente C3 en células mesangiales glomerulares de SHR (201).

El SRA en el sistema vascular, así como en otros sistemas de órganos, juega un



papel importante en la regulación de la PA. Soring nexins (SNX) son proteínas de clasificación celular que pueden regular la expresión y la función de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR). Liu C et al. demostraron que los ratones knockout para SNX1 presentan hipertensión a través de la vasoconstricción mediada por una mayor expresión de AT1R, un GPCR que media la mayoría de los efectos de la angiotensina II (Ang II), dentro de las arterias (202). Además, los estudios in vitro sugieren que SNX1 clasifica el AT1R arterial para la degradación proteasómica. Estos hallazgos indican que el deterioro de SNX1 aumenta la expresión de AT1R arterial, lo que lleva a vasoconstricción e hipertensión. Liu X et al. descubrió que la expresión de sirtuina 6 (SIRT6) está regulada a la baja en las aortas de ratas ancianas y mostró que la eliminación de SIRT6 mejora el envejecimiento adventicio vascular inducido por Ang II al activar la vía NF- κ B in vitro (203). Este estudio sugiere que SIRT6 puede ser un biomarcador del

envejecimiento vascular y que la activación de SIRT6 puede ser una estrategia terapéutica para retrasar el envejecimiento vascular.

Varios informes indican el tratamiento potencial para la hipertensión y el daño orgánico asociado. Narita et al. mostró que el rivaroxabán ejerce un efecto protector contra la hipertrofia cardíaca al inhibir la señalización del receptor 2 activado por proteasa en ratones hipertensos que sobreexpresan renina. Además, la eficacia del nebivolol (un β -bloqueador de tercera generación), la maximaquinina (un péptido agonista de la bradiquinina extraído del veneno de la piel del sapo) y la decocción de Pinggan-Qianyang (una medicina tradicional china) también se demostraron en modelos animales hipertensos. En modelos animales de hipertensión gestacional, la melatonina y la crocina han mostrado un efecto antihipertensivo.

Los estudios que investigan las vesículas extracelulares (EV) han aumentado.



Ochiai-Homma et al. mostró que la pendorina en los vehículos eléctricos urinarios puede ser un biomarcador útil para el diagnóstico y el tratamiento del aldosteronismo primario, lo que fue respaldado por estudios que utilizaron un modelo de exceso de aldosterona en ratas (159). Otro informe indicó que la hipertensión arterial pulmonar induce la liberación de vehículos eléctricos circulantes con contenido oxidativo y altera la homeostasis mitocondrial y redox en el cerebro de ratas. También se han ido acumulando estudios sobre el papel de la microbiota intestinal en la regulación de la PA. Wu et al. demostraron que captopril tiene el potencial de reequilibrar la microbiota intestinal disbiótica de ratas hipertensas con sal DOCA, lo que sugiere que la alteración de la flora intestinal por captopril puede contribuir al efecto hipotensor de este fármaco (204) . Además, se han publicado importantes estudios básicos, incluidos artículos de revisión, en hipertensión.

REFERENCIAS

1. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J.* 2009;73:411–8. doi: 10.1253/circj.CJ-08-1102. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
2. Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Assessment of endothelium-independent vasodilation: from methodology to clinical perspectives. *J Hypertens.* 2018;36:1460–7. doi: 10.1097/HJH.0000000000001750. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
3. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida S, Kita Y, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and the risk prediction of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Hypertension.* 2017;69:1045–52. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09097. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



4. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB., Sr Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2011;365:213–21. doi: 10.1056/NEJMoa1012592. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

5. Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, Matsuzawa Y, Miyoshi T, Kabutoya T, et al. Physiological diagnostic criteria for vascular failure. *Hypertension.* 2018;72:1060–71. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11554. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

6. Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197–208. doi: 10.1001/jama.300.2.197. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

7. Potier L, Halbron M, Bouilloud F, Dadon M, Le Doeuff J, Ha Van G, et al. Ankle-to-brachial ratio index underestimates the prevalence of peripheral occlusive disease in diabetic patients at high risk for arterial disease. *Diabetes Care.* 2009;32:e44. doi: 10.2337/dc08-2015. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

8. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, et al. Upstroke time is a useful vascular marker for detecting patients with coronary artery disease among subjects with normal Ankle-Brachial Index. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e017139. doi: 10.1161/JAHA.120.017139. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

9. Maruhashi T, Matsui S, Yusoff FM, Kishimoto S, Kajikawa M, Higashi Y. Falsely normalized ankle-brachial index despite the presence of lower-extremity peripheral artery disease: two case reports. *J Med Case Rep.* 2021;15:622. doi: 10.1186/s13256-021-03155-z. (PMC



free article) (PubMed) (CrossRef)
(Google Scholar)

10. Tsai WC, Lee WH, Chen YC, Liu YH, Chang CT, Hsu PC, et al. Combination of low ankle-brachial index and high ankle-brachial index difference for mortality prediction. *Hypertens Res.* 2021;44:850–7. doi: 10.1038/s41440-021-00636-y. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

11. Sang T, Lv N, Dang A, Cheng N, Zhang W. Brachial-ankle pulse wave velocity and prognosis in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res.* 2021;44:1175–85. doi: 10.1038/s41440-021-00678-2. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

12. Harada T, Kajikawa M, Maruhashi T, Kishimoto S, Yamaji T, Han Y, et al. Short stature is associated with low flow-mediated vasodilation in Japanese men. *Hypertens Res.* 2022;45:308–14. doi: 10.1038/s41440-021-00785-0. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

13. Paajanen TA, Oksala NK, Kuukasjarvi P, Karhunen PJ. Short stature is associated with coronary heart disease: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31:1802–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehq155. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

14. Miyaoka Y, Okada T, Tomiyama H, Morikawa A, Rinno S, Kato M, et al. Structural changes in renal arterioles are closely associated with central hemodynamic parameters in patients with renal disease. *Hypertens Res.* 2021;44:1113–21. doi: 10.1038/s41440-021-00656-8. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

15. Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Nakano Y, Kajikawa M, Yoshimura K, et al. Stair climbing activity and vascular function in patients with hypertension. *Hypertens Res.* 2021;44:1274–82. doi: 10.1038/s41440-021-00697-z. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

16. Funakoshi S, Satoh A, Maeda T, Kawazoe M, Ishida S, Yoshimura C, et al.



Eating before bed and new-onset hypertension in a Japanese population: the Iki city epidemiological study of atherosclerosis and chronic kidney disease. *Hypertens Res.* 2021;44:1662–7. doi: 10.1038/s41440-021-00727-w. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

17. Anuwatmatee S, Tang S, Wu BJ, Rye KA, Ong KL. Fibroblast growth factor 21 in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2019;489:196–202. doi: 10.1016/j.cca.2017.11.002. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

18. Kohara M, Masuda T, Shiizaki K, Akimoto T, Watanabe Y, Honma S, et al. Association between circulating fibroblast growth factor 21 and mortality in end-stage renal disease. *PLoS One.* 2017;12:e0178971. doi: 10.1371/journal.pone.0178971. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

19. Matsui M, Kosaki K, Kuro OM, Saito C, Yamagata K, Maeda S. Circulating fibroblast growth factor 21 links hemodynamics with kidney function in

middle-aged and older adults: a mediation analysis. *Hypertens Res.* 2022;45:125–34. doi: 10.1038/s41440-021-00782-3. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

20. Lenihan CR, Busque S, Derby G, Blouch K, Myers BD, Tan JC. The association of predonation hypertension with glomerular function and number in older living kidney donors. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1261–7. doi: 10.1681/ASN.2014030304. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

21. Tsuboi N, Sasaki T, Okabayashi Y, Haruhara K, Kanzaki G, Yokoo T. Assessment of nephron number and single-nephron glomerular filtration rate in a clinical setting. *Hypertens Res.* 2021;44:605–17. doi: 10.1038/s41440-020-00612-y. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

22. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–46. doi:



- 10.1056/NEJMoa2024816. (PubMed) (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (CrossRef) (Google Scholar) (Google Scholar)
23. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
24. Nagasu H, Yano Y, Kanegae H, Heerspink HJL, Nangaku M, Hirakawa Y, et al. Kidney outcomes associated with SGLT2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in real-world clinical practice: the Japan chronic kidney disease database. *Diabetes Care.* 2021;44:2542–51. doi: 10.2337/dc21-1081. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
25. Thomson SC, Vallon V. Effects of SGLT2 inhibitor and dietary NaCl on glomerular hemodynamics assessed by micropuncture in diabetic rats. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2021;320:F761–F71. doi: 10.1152/ajprenal.00552.2020.
26. Kario K, Ferdinand KC, O’Keefe JH. Control of 24-hour blood pressure with SGLT2 inhibitors to prevent cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63:249–62. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.003. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
27. Masuda T, Nagata D. Recent advances in the management of secondary hypertension: chronic kidney disease. *Hypertens Res.* 2020;43:869–75. doi: 10.1038/s41440-020-0491-4. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
28. Kravtsova O, Bohovyk R, Levchenko V, Palygin O, Klemens CA, Rieg T, et al. SGLT2 inhibition effect on salt-induced hypertension, RAAS, and sodium transport in Dahl SS rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2022. doi: 10.1152/ajprenal.00053.2022. (PMC free article) (PubMed)
29. Bohm M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al.



Empagliflozin improves cardiovascular and renal outcomes in heart failure irrespective of systolic blood pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1337–48. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.049. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

30. Ohara K, Masuda T, Murakami T, Imai T, Yoshizawa H, Nakagawa S, et al. Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin on fluid distribution: A comparison study with furosemide and tolvaptan. *Nephrology.* 2019;24:904–11. (PubMed) (Google Scholar)

31. Masuda T, Watanabe Y, Fukuda K, Watanabe M, Onishi A, Ohara K, et al. Unmasking a sustained negative effect of SGLT2 inhibition on body fluid volume in the rat. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2018;315:F653–F64. doi: 10.1152/ajprenal.00143.2018. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

32. Ohara K, Masuda T, Morinari M, Okada M, Miki A, Nakagawa S, et al. The extracellular volume status predicts

body fluid response to SGLT2 inhibitor dapagliflozin in diabetic kidney disease. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:37. doi: 10.1186/s13098-020-00545-z. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

33. Masuda T, Muto S, Fukuda K, Watanabe M, Ohara K, Koepsell H, et al. Osmotic diuresis by SGLT2 inhibition stimulates vasopressin-induced water reabsorption to maintain body fluid volume. *Physiol Rep.* 2020;8:e14360. doi: 10.14814/phy2.14360. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

34. Eickhoff MK, Dekkers CCJ, Kramers BJ, Laverman GD, Frimodt-Moller M, Jorgensen NR, et al. Effects of dapagliflozin on volume status when added to renin-angiotensin system inhibitors. *J Clin Med.* 2019;8:779. (PMC free article) (PubMed)

35. Sen T, Scholtes R, Greasley PJ, Cherney D, Dekkers CCJ, Vervloet M, et al. Effects of dapagliflozin on volume status and systemic hemodynamics in patients with ERC without diabetes:



results from DAPASALT and DIAMOND. *Diabetes Obes Metab.* 2022. 10.1111/dom.14729. (PMC free article) (PubMed)

36. Scholtes RA, Muskiet MHA, van Baar MJB, Hesp AC, Greasley PJ, Karlsson C, et al. Natriuretic effect of two weeks of dapagliflozin treatment in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function during standardized sodium intake: results of the DAPASALT trial. *Diabetes Care.* 2021;44:440–7. doi: 10.2337/dc20-2604. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

37. Zanchi A, Pruijm M, Muller ME, Ghajarzadeh-Wurzner A, Maillard M, Dufour N, et al. Twenty-four hour blood pressure response to empagliflozin and its determinants in normotensive non-diabetic subjects. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:854230. doi: 10.3389/fcvm.2022.854230. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

38. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:1180–93. doi: 10.1111/dom.12572. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

39. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:28. doi: 10.1186/1475-2840-13-28. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

40. Nagai M, Forster CY, Dote K, Shimokawa H. Sex hormones in heart failure revisited? *Eur J Heart Fail.* 2019;21:308–10. doi: 10.1002/ejhf.1408. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

41. Takami T, Hoshida S, Kario K. Differential impact of antihypertensive



drugs on cardiovascular remodeling: a review of findings and perspectives for ICFEVIC prevention. *Hypertens Res.* 2022;45:53–60. doi: 10.1038/s41440-021-00771-6. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

42. Wu Y, Quan C, Yang Y, Liang Z, Jiang W, Li X. Renalase improves pressure overload-induced heart failure in rats by regulating extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 signaling. *Hypertens Res.* 2021;44:481–8. doi: 10.1038/s41440-020-00599-6. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

43. Grabowski K, Herlan L, Witten A, QDRASi F, Eisenreich A, Lindner D, et al. Cpxm2 as a novel candidate for cardiac hypertrophy and failure in hypertension. *Hypertens Res.* 2022;45:292–307. doi: 10.1038/s41440-021-00826-8. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

44. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, GDRASer RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599–726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

45. Balint B, Jaremek V, Thorburn V, Whitehead SN, Sposato LA. Left atrial microvascular endothelial dysfunction, myocardial inflammation and fibrosis after selective insular cortex ischemic stroke. *Int J Cardiol.* 2019;292:148–55. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.06.004. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

46. Nagai M, Dote K, Kato M. Left atrial fibrosis after ischemic stroke: How the insular cortex-ganglionated plexi axis interacts? *Int J Cardiol.* 2019;294:16. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.029. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

47. Kamel H, Rahman AF, O’Neal WT, Lewis CE, Soliman EZ. Effect of intensive blood pressure lowering on left atrial remodeling in the SPRINT. *Hypertens Res.* 2021;44:1326–31. doi: 10.1038/s41440-021-00713-2. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



48. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233–70. doi: 10.1093/ehjci/jev014. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
49. Airale L, Paini A, Ianniello E, Mancusi C, Moreo A, Vaudo G, et al. Left atrial volume indexed for height(2) is a new sensitive marker for subclinical cardiac organ damage in female hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2021;44:692–9. doi: 10.1038/s41440-021-00614-4. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
50. Inciardi RM, Claggett B, Minamisawa M, Shin SH, Selvaraj S, Goncalves A, et al. Association of left atrial structure and function with heart failure in older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1549–61. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.053. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
51. Kario K, Sun N, Chiang FT, Supasyndh O, Baek SH, Inubushi-Molessa A, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*. 2014;63:698–705. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
52. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Dungen HD, Lam CSP, Lefkowitz MP, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2021;42:3741–52. doi: 10.1093/eurheartj/ehab499. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
53. Suzuki K, Claggett B, Minamisawa M, Nochioka K, Mitchell GF, Anand IS, et al. Pulse pressure, prognosis, and influence of sacubitril/valsartan in heart



- failure with preserved ejection fraction. Hypertension. 2021;77:546–56. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16277. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
54. Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study. Circulation. 2018. 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076. (PMC free article) (PubMed)
55. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385:1451–61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
56. Kario K, Williams B. Nocturnal hypertension and heart failure: mechanisms, evidence, and new treatments. Hypertension. 2021;78:564–77. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17440. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
57. Kario K, Williams B. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors for hypertension-hemodynamic effects and relevance to hypertensive heart disease. Hypertens Res. 2022. 10.1038/s41440-022-00923-2. (PubMed)
58. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. Hypertension. 2018;72:24–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
59. Gestational Hypertension and Preeclampsia. ACOG practice bulletin, number 222. Obstet Gynecol. 2020;135:e237–e60. doi:



10.1097/AOG.0000000000003891.

(PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

60. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 203: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133:e26–e50. doi: 10.1097/AOG.0000000000003020.

(PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

61. Suzuki H, Takagi K, Matsubara K, Mito A, Kawasaki K, Nanjo S, et al. Maternal and perinatal outcomes according to blood pressure levels for prehypertension: A review and meta-analysis. *Hypertens Res Pregnancy.* 2022. 10.14390/jssh.p.HRP2021-018.

62. North RA, McCowan LM, Dekker GA, Poston L, Chan EH, Stewart AW, et al. Clinical risk prediction for preeclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ.* 2011;342:d1875. doi: 10.1136/bmj.d1875. (PMC free article)

(PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

63. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001;97:261–7. (PubMed) (Google Scholar)

64. Ohkuchi A, Masuyama H, Yamamoto T, Kikuchi T, Taguchi N, Wolf C, et al. Economic evaluation of the sFlt-1/PIGF ratio for the short-term prediction of preeclampsia in a Japanese cohort of the PROGNOSIS Asia study. *Hypertens Res.* 2021;44:822–9. doi: 10.1038/s41440-021-00624-2. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

65. Ohkuchi A, Saito S, Yamamoto T, Minakami H, Masuyama H, Kumasawa K, et al. Short-term prediction of preeclampsia using the sFlt-1/PIGF ratio: a subanalysis of pregnant Japanese women from the PROGNOSIS Asia study. *Hypertens Res.* 2021;44:813–21. doi: 10.1038/s41440-021-00629-x. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



66. Salazar ARM, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, Minetto J, Balbin E, Soria A, et al. Nocturnal hypertension and risk of developing early-onset preeclampsia in high-risk pregnancies. *Hypertens Res.* 2021;44:1633–40. doi: 10.1038/s41440-021-00740-z. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

67. Ueda A, Hasegawa M, Matsumura N, Sato H, Kosaka K, ITBko K, et al. Lower systolic blood pressure levels in early pregnancy are associated with a decreased risk of early-onset superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension: a multicenter retrospective study. *Hypertens Res.* 2022;45:135–45. doi: 10.1038/s41440-021-00763-6. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

68. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med.* 2022;386:1781–92. doi: 10.1056/NEJMoa2201295. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

69. Cho L, Davis M, Elgandy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK, et al. Summary of updated recommendations for primary prevention of cardiovascular disease in women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2602–18. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

70. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG.* 2020;127:1374–80. doi: 10.1111/1471-0528.16339. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

71. Wu J, Deng W, Li S, Yang X. Advances in research on ACE2 as a receptor for 2019-nCoV. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78:531–44. doi: 10.1007/s00018-020-03611-x. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

72. Giardini V, Carrer A, Casati M, Contro E, Vergani P, Gambacorti-



Passerini C. Increased sFLT-1/PIGF ratio in COVID-19: a novel link to angiotensin II-mediated endothelial dysfunction. *Am J Hematol.* 2020;95:E188–E91. doi: 10.1002/ajh.25882. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

73. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, Ward HE, Watson MO. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens.* 2017;35:421–41. doi: 10.1097/HJH.0000000000001197. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

74. Kario K. Management of hypertension in the digital era. *Hypertension,* 2020;76:640–50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14742. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

75. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, et al. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the

Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2021;39:1742–67. doi: 10.1097/HJH.0000000000002922. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

76. Kario K, Tomitani N, Morimoto T, Kanegae H, Lacy P, Williams B. Relationship between blood pressure repeatedly measured by a wrist-cuff oscillometric wearable blood pressure monitoring device and left ventricular mass index in working hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2022;45:87–96. doi: 10.1038/s41440-021-00758-3. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

77. Roerecke M, Kaczorowski J, Myers MG. Comparing automated office blood pressure readings with other methods of blood pressure measurement for identifying patients with possible hypertension. *JAMA Intern Med.* 2019;179:351. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.6551.



(PMC free article) (PubMed) (CrossRef)
(Google Scholar)

78. Lee EKP, Zhu M, Chan DCC, Yip BHK, McManus R, Wong SYS. Comparative accuracies of automated and manual office blood pressure measurements in a Chinese population. *Hypertens Res.* 2022;45:324–32. doi: 10.1038/s41440-021-00779-y. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

79. Shimbo D, Artinian NT, Basile JN, Krakoff LR, Margolis KL, Rakotz MK, et al. Self-measured blood pressure monitoring at home: a joint policy statement from the American Heart Association and American Medical Association. *Circulation.* 2020;142:e42–e63. doi: 10.1161/CIR.0000000000000803. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

80. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, Denker MG, Cohen DL, Townsend RR. Cardiovascular events and mortality in white coat hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019;170:853–62. doi:

10.7326/M19-0223. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

81. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2008;26:1715–25. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282fbcedf. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

82. Uhlig K, Patel K, Ip S, Kitsios GD, Balk EM. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159:185–94. doi: 10.7326/0003-4819-159-3-201308060-00008. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

83. Zhang D, Huang QF, Li Y, Wang JG. A randomized controlled trial on home blood pressure monitoring and quality of care in stage 2 and 3 hypertension. *Hypertens Res.* 2021;44:533–40. doi: 10.1038/s41440-020-00602-0. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

84. Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Nighttime home blood pressure as a



mediator of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in cardiovascular events. *Hypertens Res.* 2021;44:1138–46. doi: 10.1038/s41440-021-00667-5. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

85. Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, et al. Twenty-four-hour blood pressure-lowering effect of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension. *Circulation.* 2019;139:2089–97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.0370

76. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

86. Kario K. The sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond. *Current Cardiol Rep.* 2018;20:5. (PubMed)

87. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381:752–62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9. (PMC

free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

88. Gupta A, Perdomo S, Billinger S, Beddhu S, Burns J, Gronseth G. Treatment of hypertension reduces cognitive decline in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10:e038971. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038971. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

89. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887–98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

90. Group SMiftSR. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321:553–61. doi: 10.1001/jama.2018.21442. (PMC free



article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

91. Streit S, Poortvliet RKE, Gussekloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old. Data from the Leiden 85-plus Study. *Age Ageing*. 2018;47:545–50. doi: 10.1093/ageing/afy072. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

92. Qin J, He Z, Wu L, Wang W, Lin Q, Lin Y, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2021;44:1251–60. doi: 10.1038/s41440-021-00704-3. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

93. Inoue T, Matsuoka M, Shinjo T, Tamashiro M, Oba K, Kakazu M, et al. Blood pressure, frailty status, and all-cause mortality in elderly hypertensives; The Nambu Cohort Study. *Hypertens Res*. 2022;45:146–54. doi: 10.1038/s41440-021-00769-0. (PMC free

article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

94. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients. *Circ Res*. 2019;124:1045–60. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313236. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

95. Ishikawa J, Seino S, Kitamura A, Toba A, Toyoshima K, Tamura Y, et al. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2021;10:200104. doi: 10.1016/j.ijcrp.2021.200104. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

96. Dempsey PC, Larsen RN, Dunstan DW, Owen N, Kingwell BA. Sitting less and moving more: implications for hypertension. *Hypertension*. 2018;72:1037–46. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.111

90. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



97. Sardeli AV, Griffith GJ, Dos Santos M, Ito MSR, Chacon-Mikahil MPT. The effects of exercise training on hypertensive older adults: an umbrella meta-analysis. *Hypertens Res.* 2021;44:1434–43. doi: 10.1038/s41440-021-00715-0. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
98. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens.* 1993;11:1133–7. doi: 10.1097/00004872-199310000-00019. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
99. Hanazawa T, Asayama K, Watabe D, Hosaka M, Satoh M, Yasui D, et al. Seasonal variation in self-measured home blood pressure among patients on antihypertensive medications: HOMED-PA study. *Hypertens Res.* 2017;40:284–90. doi: 10.1038/hr.2016.133. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
100. Hoshide S, Yano Y, Mizuno H, Kanegae H, Kario K. Day-by-day variability of home blood pressure and incident cardiovascular disease in clinical practice: The J-HOP Study (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure) Hypertension. 2018;71:177–84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10385. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
101. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. *Hypertension.* 2012;59:212–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178657. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
102. Kario K, Hoshide S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T, et al. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP study. *Circulation.* 2020;142:1810–20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049730. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
103. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al.



Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107:1401–6. doi: 10.1161/01.CIR.0000056521.67546.AA. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

104. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163:329–38. doi: 10.7326/M14-2803. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

105. Narita K, Hoshida S, Kario K. Difference between morning and evening home blood pressure and cardiovascular events: the J-HOP Study (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure) *Hypertens Res*. 2021;44:1597–605. doi: 10.1038/s41440-021-00686-2. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

106. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al.

Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895–905. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X.

(PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

107. de Heus RAA, Tzourio C, Lee EJJ, Opozda M, Vincent AD, Anstey KJ, et al. Association between blood pressure variability with dementia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2021;78:1478–89. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17797. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

108. Ishiyama Y, Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Increased arterial stiffness amplifies the association between home blood pressure variability and cardiac overload: the J-HOP study. *Hypertension*. 2020;75:1600–6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14246. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



109. Kokubo A, Kuwabara M, Ota Y, Tomitani N, Yamashita S, Shiga T, et al. Nocturnal blood pressure surge in seconds is a new determinant of left ventricular mass index. *J Clin Hypertens*. 2022;24:271–82. doi: 10.1111/jch.14383. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
110. Peters R, Xu Y, Eramudugolla R, Sachdev PS, Cherbuin N, Tully PJ, et al. Diastolic blood pressure variability in later life may be a key risk marker for cognitive decline. *Hypertension*. 2022;79:1037–44. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18799. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
111. Wang Y, Zhao P, Chu C, Du MF, Zhang XY, Zou T, et al. Associations of long-term visit-to-visit blood pressure variability with subclinical kidney damage and albuminuria in adulthood: a 30-year prospective cohort study. *Hypertension*. 2022. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18658. (PMC free article) (PubMed)
112. Kario K, Chirinos JA, Townsend RR, Weber MA, Scuteri A, Avolio A, et al. Systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome (SHATS) - Coupling vascular disease and blood pressure variability: Proposed concept from pulse of Asia. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63:22–32. doi: 10.1016/j.pcad.2019.11.002. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
113. Kario K, Tomitani N, Kanegae H, Yasui N, Nishizawa M, Fujiwara T, et al. Development of a new ICT-based multisensor blood pressure monitoring system for use in hemodynamic biomarker-initiated anticipation medicine for cardiovascular disease: the National IMPACT Program Project. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60:435–49. doi: 10.1016/j.pcad.2017.10.002. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
114. Huang JF, Zhang DY, Sheng CS, An DW, Li M, Cheng YB, et al. Isolated nocturnal hypertension in relation to host



and environmental factors and clock genes. *J Clin Hypertens*. 2022. In press.

115. Ewen S, Dorr O, Ukena C, Linz D, Cremers B, Laufs U, et al. Blood pressure variability after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2015;33:2512–8. doi:

10.1097/HJH.0000000000000751.

(PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

116. Hoshida S, Yoshida T, Mizuno H, Aoki H, Tomitani N, Kario K. Association of night-to-night adherence of continuous positive airway pressure with day-to-day morning home blood pressure and its seasonal variation in obstructive sleep apnea. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e024865. doi:

10.1161/JAHA.121.024865. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

117. Narita K, Hoshida S, Kario K. Seasonal variation in blood pressure: current evidence and recommendations for hypertension management. *Hypertens Res*. 2021;44:1363–72. doi:

10.1038/s41440-021-00732-z. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

118. Umishio W, Ikaga T, Kario K, Fujino Y, Hoshi T, Ando S, et al. Cross-sectional analysis of the relationship between home blood pressure and indoor temperature in winter: a nationwide smart wellness housing survey in Japan. *Hypertension*. 2019;74:756–66. doi:

10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.129

14. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

119. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, Mathieu C, Petrie JR, Cosentino F, et al. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:46–52. doi:

10.1016/S2213-8587(20)30343-0.

(PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

120. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, American Diabetes Association Professional Practice Committee et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in



- Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45:S125–S43. doi: 10.2337/dc22-S009. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
121. Tanaka A, Node K. Hypertension in diabetes care: emerging roles of recent hypoglycemic agents. *Hypertens Res.* 2021;44:897–905. doi: 10.1038/s41440-021-00665-7. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
122. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019) *Hypertens Res.* 2019;42:1235–481. doi: 10.1038/s41440-019-0284-9. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
123. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation.* 2011;123:2799–810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
124. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancina G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens.* 2011;29:1253–69. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283469976. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
125. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:951–64. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30327-3. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
126. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases



developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41:255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

127. Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, Akasaka T, Daida H, Egashira Y, et al. Intensive treat-to-target statin therapy in high-risk Japanese patients with hypercholesterolemia and diabetic retinopathy: report of a randomized study. *Diabetes Care.* 2018;41:1275–84. doi: 10.2337/dc17-2224. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

128. Shinohara K, Ikeda S, Enzan N, Matsushima S, Tohyama T, Funakoshi K, et al. Efficacy of intensive lipid-lowering therapy with statins stratified by blood pressure levels in patients with type 2 diabetes mellitus and retinopathy: Insight from the EMPATHY study. *Hypertens Res.* 2021;44:1606–16. doi: 10.1038/s41440-021-00734-x. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

129. Node K, Kishi T, Tanaka A, Itoh H, Rakugi H, Ohya Y, et al. The Japanese Society of Hypertension-Digest of plan

for the future. *Hypertens Res.* 2018;41:989–90. doi: 10.1038/s41440-018-0111-8. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

130. Tanaka M. Improving obesity and blood pressure. *Hypertens Res.* 2020;43:79–89. doi: 10.1038/s41440-019-0348-x. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

131. Haze T, Hatakeyama M, Komiya S, Kawano R, Ohki Y, Suzuki S, et al. Association of the ratio of visceral-to-subcutaneous fat volume with renal function among patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res.* 2021;44:1341–51. doi: 10.1038/s41440-021-00719-w. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

132. Murai N, Saito N, Nii S, Nishikawa Y, Suzuki A, Kodama E, et al. Postloading insulinemia is independently associated with arterial stiffness in young Japanese persons. *Hypertens Res.* 2021;44:1515–23. doi: 10.1038/s41440-021-00749-4. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



133. Burchfiel CM, Sharp DS, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Arakaki R, et al. Hyperinsulinemia and cardiovascular disease in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:450–7. doi: 10.1161/01.ATV.18.3.450. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
134. Packer M. Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes. *JACC Heart Fail.* 2021;9:535–49. doi: 10.1016/j.jchf.2021.05.019. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
135. Tanaka A, Toyoda S, Node K. Vascular functional tests and preemptive medicine. *Hypertens Res.* 2021;44:117–9. doi: 10.1038/s41440-020-00546-5. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
136. Tanaka A, Node K. Better vascular function tests in cardiovascular care: learning from evidence and providing improved diagnostics to the patient. *Hypertens Res.* 2022;45:538–40. doi: 10.1038/s41440-021-00841-9. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
137. Shibata H, Itoh H. Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2012;25:514–23. doi: 10.1038/ajh.2011.245. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
138. Kario K, Ito S, Itoh H, Rakugi H, Okuda Y, Yamakawa S. Effect of esaxerenone on nocturnal blood pressure and natriuretic peptide in different dipping phenotypes. *Hypertens Res.* 2022;45:97–105. doi: 10.1038/s41440-021-00756-5. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
139. Yoshida Y, Yoshida R, Shibuta K, Ozeki Y, Okamoto M, Gotoh K, et al. Quality of life of primary aldosteronism patients by mineralocorticoid receptor antagonists. *J Endocr Soc.* 2021;5:bvab020. doi: 10.1210/jendso/bvab020. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



140. Ito S, Kashihara N, Shikata K, Nangaku M, Wada T, Okuda Y, et al. Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): phase 3 randomized controlled clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:1715–27. doi: 10.2215/CJN.06870520. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
141. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219–29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
142. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385:2252–63. doi: 10.1056/NEJMoa2110956. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
143. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43:474–84. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
144. Okazaki-Hada M, Moriya A, Nagao M, Oikawa S, Fukuda I, Sugihara H. Different pathogenesis of glucose intolerance in two subtypes of primary aldosteronism: Aldosterone-producing adenoma and idiopathic hyperaldosteronism. *J Diabetes Investig.* 2020;11:1511–9. doi: 10.1111/jdi.13312. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
145. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



146. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
147. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
148. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309–21. doi: 10.1056/NEJMoa030207. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
149. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
150. Bouhanick B, Delchier MC, Lagarde S, Boulestreau R, Conil C, Gosse P, et al. Radiofrequency ablation for adenoma in patients with primary aldosteronism and hypertension: ADERADHTA, a pilot study. *J Hypertens.* 2021;39:759–65. doi: 10.1097/HJH.0000000000002708. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
151. Cano-Valderrama O, Gonzalez-Nieto J, Abad-Cardiel M, Ochagavia S, Runkle I, Mendez JV, et al. Laparoscopic DRASenalectomy vs. radiofrequency ablation for the treatment of primary aldosteronism. A single center retrospective cohort analysis adjusted with propensity score. *Surg Endosc.* 2022;36:1970–8. doi: 10.1007/s00464-021-08481-3. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
152. Guo RQ, Li YM, Li XG. Comparison of the radiofrequency



ablation versus laparoscopic DRASenalectomy for aldosterone-producing adenoma: a meta-analysis of perioperative outcomes and safety. *Updates Surg.* 2021;73:1477–85. doi: 10.1007/s13304-021-01069-5. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

153. Brown JM, Auchus RJ, Honzel B, Luther JM, Yozamp N, Vaidya A. Recalibrating interpretations of aldosterone assays across the physiologic range: immunoassay and liquid chromatography-tandem mass spectrometry measurements under multiple controlled conditions. *J Endocr Soc.* 2022;6:bvac049. doi: 10.1210/jendso/bvac049. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

154. Nishikawa T, Satoh F, Takashi Y, Yanase T, Itoh H, Kurihara I, et al. Comparison and commutability study between standardized liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry (LC-MS/MS) and chemiluminescent enzyme immunoassay

for aldosterone measurement in blood. *Endocr J.* 2022;69:45–54. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0278. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

155. Ozeki Y, Tanimura Y, Nagai S, Nomura T, Kinoshita M, Shibuta K, et al. Development of a new chemiluminescent enzyme immunoassay using a two-step sandwich method for measuring aldosterone concentrations. *Diagnostics.* 2021;11:433. (PMC free article) (PubMed)

156. Teruyama K, Naruse M, Tsuiki M, Kobayashi H. Novel chemiluminescent immunoassay to measure plasma aldosterone and plasma active renin concentrations for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens.* 2022;36:77–85. doi: 10.1038/s41371-020-00465-5. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

157. Naruse M, Katabami T, Shibata H, Sone M, Takahashi K, Tanabe A, et al. Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of primary aldosteronism



2021. *Endocr J.* 2022;69:327–59. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0508. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

158. Ozeki Y, Kinoshita M, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, Gotoh K, et al. Re-assessment of the oral salt loading test using a new chemiluminescent enzyme immunoassay based on a two-step sandwich method to measure 24-hour urine aldosterone excretion. *Front Endocrinol.* 2022;13:859347. doi: 10.3389/fendo.2022.859347. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

159. Ochiai-Homma F, Kuribayashi-Okuma E, Tsurutani Y, Ishizawa K, Fujii W, Odajima K, et al. Characterization of pendrin in urinary extracellular vesicles in a rat model of aldosterone excess and in human primary aldosteronism. *Hypertens Res.* 2021;44:1557–67. doi: 10.1038/s41440-021-00710-5. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

160. Shibata H. Exosomes and exosomal cargo in urinary extracellular vesicles:

novel potential biomarkers for mineralocorticoid-receptor-associated hypertension. *Hypertens Res.* 2021;44:1668–70. doi: 10.1038/s41440-021-00759-2. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

161. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet.* 2021;397:2476–86. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00788-1. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

162. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2018;391:2335–45. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31082-1. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



163. Bohm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1444–51. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30554-7. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

164. Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2346–55. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

165. Osborn JW, Foss JD. Renal nerves and long-term control of arterial pressure. *Compr Physiol*. 2017;7:263–320. doi: 10.1002/cphy.c150047. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

166. Kario K. Essential manual on perfect 24-hour blood pressure management from morning to nocturnal hypertension: up-to-date for anticipation medicine. Wiley Publishing Japan: Tokyo, Japan, 2018, p. 1–328

167. Foss JD, Wainford RD, Engeland WC, Fink GD, Osborn JW. A novel method of selective ablation of afferent renal nerves by periaxonal application of capsaicin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;308:R112–22. doi: 10.1152/ajpregu.00427.2014. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

168. Zheng H, Katsurada K, Liu X, Knuepfer MM, Patel KP. Specific afferent renal denervation prevents reduction in neuronal nitric oxide synthase within the paraventricular nucleus in rats with chronic heart failure. *Hypertension*. 2018;72:667–75. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11071. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



169. Katsurada K, Ogoyama Y, Imai Y, Patel KP, Kario K. Renal denervation based on experimental rationale. *Hypertens Res.* 2021;44:1385–94. doi: 10.1038/s41440-021-00746-7. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
170. Katsurada K, Shinohara K, Aoki J, Nanto S, Kario K. Renal denervation: basic and clinical evidence. *Hypertens Res.* 2022;45:198–209. doi: 10.1038/s41440-021-00827-7. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
171. Ogoyama Y, Tada K, Abe M, Nanto S, Shibata H, Mukoyama M, et al. Effects of renal denervation on blood pressures in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *Hypertens Res.* 2022;45:210–20. doi: 10.1038/s41440-021-00761-8. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
172. Bohm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, et al. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension.* 2015;65:766–74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05010. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
173. Mahfoud F, Bohm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J.* 2019;40:3474–82. doi: 10.1093/eurheartj/ehz118. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
174. Kim BK, Bohm M, Mahfoud F, Mancia G, Park S, Hong MK, et al. Renal denervation for treatment of uncontrolled hypertension in an Asian population: results from the Global SYMPPLICITY Registry in South Korea (GSR Korea) *J Hum Hypertens.* 2016;30:315–21. doi: 10.1038/jhh.2015.77. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
175. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder



RE, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022;399:1401–10. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00455-X. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

176. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393–401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

177. Miyajima E, Yamada Y, Yoshida Y, Matsukawa T, Shionoiri H, Tochikubo O, et al. Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension*. 1991;17:1057–62. doi: 10.1161/01.HYP.17.6.1057. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

178. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359:1811–21. doi:

10.1056/NEJARMa0800885. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

179. Kuwabara M. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and hypertension. *Pulse*. 2016;3:242–52. doi: 10.1159/000443769. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

180. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanasa MA, et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018;71:851–65. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

181. Lanasa MA, Andres-Hernando A, Kuwabara M. Uric acid and hypertension. *Hypertens Res*. 2020;43:832–4. doi: 10.1038/s41440-020-0481-6. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



182. Doria A, Galecki AT, Spino C, Pop-Busui R, Cherney DZ, Lingvay I, et al. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;382:2493–503. doi: 10.1056/NEJMoa1916624. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

183. Badve SV, Pascoe EM, Tikku A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;382:2504–13. doi: 10.1056/NEJMoa1915833. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

184. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 ERC and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2018;72:798–810. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

185. Tanaka A, Taguchi I, Teragawa H, Ishizaka N, Kanzaki Y, Tomiyama H, et al. Febuxostat does not delay progression

of carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hyperuricemia: a randomized, controlled trial. *PLoS Med.* 2020;17:e1003095. doi: 10.1371/journal.pmed.1003095. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

186. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020;396:1745–57. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

187. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med.* 2018;378:1200–10. doi: 10.1056/NEJMoa1710895. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

188. Mori K, Furuhashi M, Tanaka M, Higashiura Y, Koyama M, Hanawa N, et al. Serum uric acid level is associated



with an increase in systolic blood pressure over time in female subjects: Linear mixed-effects model analyses. *Hypertens Res.* 2022;45:344–53. doi: 10.1038/s41440-021-00792-1. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

189. Azegami T, Uchida K, Arima F, Sato Y, Awazu M, Inokuchi M, et al. Association of childhood anthropometric measurements and laboratory parameters with high blood pressure in young adults. *Hypertens Res.* 2021;44:711–9. doi: 10.1038/s41440-021-00615-3. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

190. Kawasoe S, Kubozono T, Ojima S, Kawabata T, Miyahara H, Tokushige K, et al. J-shaped curve for the association between serum uric acid levels and the prevalence of blood pressure abnormalities. *Hypertens Res.* 2021;44:1186–93. doi: 10.1038/s41440-021-00691-5. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

191. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, Bjornstad P, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, et al. The optimal

range of serum uric acid for cardiometabolic diseases: a 5-year japanese cohort study. *J Clin Med.* 2020;9:942. (PMC free article) (PubMed)

192. Furuhashi M, Higashiura Y, Koyama M, Tanaka M, Murase T, Nakamura T, et al. Independent association of plasma xanthine oxidoreductase activity with hypertension in nondiabetic subjects not using medication. *Hypertens Res.* 2021;44:1213–20. doi: 10.1038/s41440-021-00679-1. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

193. Kusunose K, Yoshida H, Tanaka A, Teragawa H, Akasaki Y, Fukumoto Y, et al. Effect of febuxostat on left ventricular diastolic function in patients with asymptomatic hyperuricemia: a sub analysis of the PRIZE Study. *Hypertens Res.* 2022;45:106–15. doi: 10.1038/s41440-021-00752-9. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

194. Chen CW, Wu CH, Liou YS, Kuo KL, Chung CH, Lin YT, et al. Roles of cardiovascular autonomic regulation and



sleep patterns in high blood pressure induced by mild cold exposure in rats. *Hypertens Res.* 2021;44:662–73. doi: 10.1038/s41440-021-00619-z. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

195. Domingos-Souza G, Santos-Almeida FM, Meschiari CA, Ferreira NS, Pereira CA, Pestana-Oliveira N, et al. The ITBlity of baroreflex activation to improve blood pressure and resistance vessel function in spontaneously hypertensive rats is dependent on stimulation parameters. *Hypertens Res.* 2021;44:932–40. doi: 10.1038/s41440-021-00639-9. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

196. Hirooka Y. Sympathetic activation in hypertension: importance of the central nervous system. *Am J Hypertens.* 2020;33:914–26. (PubMed) (Google Scholar)

197. Iyonaga T, Shinohara K, Mastuura T, Hirooka Y, Tsutsui H. Brain perivascular macrophages contribute to the development of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive

rats via sympathetic activation. *Hypertens Res.* 2020;43:99–110. doi: 10.1038/s41440-019-0333-4. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

198. Kasacka I, Piotrowska Z, Domian N, Acewicz M, Lewandowska A. Canonical Wnt signaling in the kidney in different hypertension models. *Hypertens Res.* 2021;44:1054–66. doi: 10.1038/s41440-021-00689-z. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

199. Matsusaka T, Niimura F, Shimizu A, Pastan I, Saito A, Kobori H, et al. Liver angiotensinogen is the primary source of renal angiotensin II. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1181–9. doi: 10.1681/ASN.2011121159. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

200. Matsuyama T, Ohashi N, Aoki T, Ishigaki S, Isobe S, Sato T, et al. Circadian rhythm of the intrarenal renin-angiotensin system is caused by glomerular filtration of liver-derived angiotensinogen depending on glomerular capillary pressure in DRASiamycin



nephropathy rats. *Hypertens Res.* 2021;44:618–27. doi: 10.1038/s41440-021-00620-6. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

201. Otsuki T, Fukuda N, Chen L, Ueno T, Otsuki M, Abe M. TWIST1 transcriptionally upregulates complement 3 in glomerular mesangial cells from spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2022;45:66–74. doi: 10.1038/s41440-021-00750-x. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

202. Liu C, Li X, Fu J, Chen K, Liao Q, Wang J, et al. Increased AT1 receptor expression mediates vasoconstriction leading to hypertension in *Snx1(-/-)* mice. *Hypertens Res.* 2021;44:906–17. doi: 10.1038/s41440-021-00661-x. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

203. Liu X, Jiang D, Huang W, Teng P, Zhang H, Wei C, et al. Sirtuin 6 attenuates angiotensin II-induced vascular adventitial aging in rat aortae by suppressing the NF-kappaB pathway. *Hypertens Res.* 2021;44:770–80. doi:

10.1038/s41440-021-00631-3. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

204. Wu H, Lam TYC, Shum TF, Tsai TY, Chiou J. Hypotensive effect of captopril on deoxycorticosterone acetate-salt-induced hypertensive rat is associated with gut microbiota alteration. *Hypertens Res.* 2022;45:270–82. doi: 10.1038/s41440-021-00796-x. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)