

Les interventions non pharmacologiques permettent-elles de réduire les doses de médicaments dans le traitement de l'hypertension?*

Ligue mondiale contre l'Hypertension¹

Cet article décrit l'effet des interventions non pharmacologiques — restriction sodée, contrôle du poids, limitation de la consommation d'alcool, exercice physique, supplémentation potassique — sur le traitement médicamenteux de l'hypertension et la capacité de ces mesures à réduire les besoins en médicaments des patients traités. Bien que tous les aspects de ces interventions n'aient pas encore fait l'objet d'un consensus, les éléments en faveur de ces approches en tant que moyen de réduire les besoins en médicaments sont considérés comme satisfaisants.

* La version originale en anglais de cet article a été publiée dans le *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé* 70 (6) 685-690 (1992).

Tirés à part: Ligue mondiale contre l'Hypertension, 20 Avenue du Bouchet, 1209 Genève (Suisse). Une version légèrement différente de cet article a été acceptée pour publication (en anglais) dans le *Journal of human hypertension*.

¹ La Ligue mondiale contre l'Hypertension est une association de ligues et de sociétés contre l'hypertension, de comités et d'autres organismes nationaux dont l'objectif est la lutte contre l'hypertension dans la population. Ce document se base sur un article de fond préparé par F. C. Luft, de l'Université d'Erlangen-Nuremberg, que nous remercions vivement. Il fait partie d'une série de compte-rendus sur des sujets d'importance pratique pour la prise en charge de l'hypertension. Comme l'objectif est de présenter une information pratique, seule une bibliographie succincte est mentionnée. Comme les articles précédents, ce texte a fait l'objet de discussions nombreuses et complètes entre les représentants des organisations membres de la Ligue et a été accepté, dans sa version anglaise, comme document de consensus.

En mai 1992 les organisations membres de la Ligue mondiale contre l'Hypertension étaient les suivantes: All India Heart Foundation; Société autrichienne d'Hypertension (Ligue Autrichienne contre l'Hypertension); Comité belge de l'Hypertension artérielle; Société brésilienne d'Hypertension; British Hypertension Society; Action Canada pour la Prévention et le Contrôle de l'Hypertension artérielle; Société chilienne d'Hypertension; Société chinoise contre l'Hypertension; Council for High Blood Pressure of the Irish Heart Foundation; Comité tchèque et slovaque de l'Hypertension; Société danoise de l'Hypertension; Société néerlandaise de l'Hypertension; Comité national français de Lutte contre l'Hypertension artérielle; Ligue allemande contre l'Hypertension; Société hellénique d'Hypertension; Ligue marocaine de l'Hypertension; Comité Hypertension de la société hongroise de Cardiologie; Inter-American Society of Hypertension; Société israélienne de l'Hypertension; Ligue italienne contre l'Hypertension; Japan Heart Foundation; National High Blood Pressure Education Program (Etats-Unis d'Amérique); Société norvégienne d'Hypertension; Société polonaise de l'Hypertension; Ligue portugaise contre l'Hypertension; Fondation serégalaise

Introduction

Les mérites de l'approche non pharmacologique dans la prise en charge de l'hypertension ont été discutés dans nombre d'articles, de méta-analyses et de rapports (1, 2). La Ligue mondiale contre l'Hypertension a récemment publié des déclarations de consensus sur trois aspects du sujet: le contrôle du poids (3), l'activité physique (4) et la limitation de la consommation d'alcool (5). Bien que l'on ne soit pas encore parvenu à un accord sur tous les aspects des interventions non pharmacologiques, les éléments en faveur d'une telle approche sont jugés convaincants (6). Le présent article décrit l'impact des mesures non pharmacologiques pouvant renforcer ou augmenter les effets du traitement médicamenteux de l'hypertension tout en diminuant substantiellement les besoins du patient en médicaments. Les tentatives de surcharge potassique ou calcique, dont les interactions avec les médicaments antihypertenseurs n'ont pas été évaluées, ne seront pas étudiées ici.

Restriction sodée

Un récent article (7) traitait du régime hyposodé et de la réponse aux antihypertenseurs. La restriction sodée entraîne généralement une diminution accrue

de Lutte contre l'Hypertension artérielle et les Maladies du Cœur; Société slovène d'Hypertension; Southern African Hypertension Society; Ligue espagnole contre l'Hypertension; Société suédoise d'Hypertension; Association suisse contre l'Hypertension artérielle; Ligue uruguayenne contre l'Hypertension; Fondation vénézuélienne contre l'Hypertension et les Maladies ischémiques du Cœur; Ligue zairoise contre l'Hypertension artérielle.

de la tension artérielle avec la plupart des antihypertenseurs (mais pas avec tous). C'est ainsi que l'effet hypotenseur de la chlortalidone était augmenté dans deux études, mais pas celui de l'hydrochlorothiazide dans une autre étude (8-11). L'effet des bêta-bloquants était accru dans trois études (7, 10, 12) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion abaissaient encore plus efficacement la tension artérielle lorsque le sel était réduit dans l'alimentation (13).

Singer et coll. (14) ont récemment étudié en détail l'effet conjoint de la restriction sodée et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ils ont réalisé un essai en double aveugle où un régime hyposodé modéré était prescrit à 21 patients souffrant d'hypertension essentielle et déjà traités par l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique. Après un mois de traitement par le captopril (50 mg deux fois par jour) et l'hydrochlorothiazide (25 mg une fois par jour) sans réduction de l'apport en sel, les sujets diminuaient celui-ci à 80-100 mmol/jour de sodium. Leur tension artérielle en décubitus se situait à $147/96 \pm 5/2$ mmHg avant la réduction des apports en sel. Après diminution de ceux-ci, les patients, choisis au hasard, recevaient soit des gélules de "sodium lent", soit un placebo. L'étude a montré une diminution accrue (5 à 7%) de la tension artérielle moyenne, corrélée avec la réduction des apports en sel. Les auteurs ont estimé que le blocage du système rénine-angiotensine par le captopril pouvait accroître les effets du régime hyposodé dans la mesure où, vraisemblablement, l'augmentation d'angiotensine II due à la restriction sodée est évitée. Dans un commentaire de cet article, Morgan (15) souligne qu'il est souhaitable de diminuer le sel plutôt que d'augmenter les doses de diurétique, qui peuvent conduire à des désordres métaboliques secondaires comme une fuite de potassium, une diminution du magnésium, une élévation des taux d'acide urique et de cholestérol. Il suggère que l'association d'un traitement par un thiazidique à faible dose et d'une restriction sodée modérée serait l'idéal pour obtenir une diminution maximale de la tension artérielle avec un minimum d'effets secondaires. Il indique en outre que cette restriction sodée modérée (50 à 100 mmol/jour) est facile à obtenir en évitant d'ajouter du sel à table ou en faisant la cuisine, en consommant du pain ou des céréales peu salés, et en éliminant les nourritures à forte teneur en sel (fast-food ou charcuterie).

Weinberger et coll. (16) ont réduit les apports alimentaires en sel de 100 patients qui suivaient un traitement médicamenteux contre l'hypertension, comprenant pour chacun d'eux un diurétique thiazidique et en outre des bêta-bloquants, des antagonistes calciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des sympatholytiques, le tout maîtrisant

correctement leur tension artérielle (140/90 mmHg). Cette étude ouverte cherchait à établir la possibilité, pour une population américaine concernée par ces troubles, de maintenir à long terme une diminution des apports alimentaires en sel. Les sujets avaient à leur disposition des bandelettes pour le dosage des chlorures afin de pouvoir évaluer dans les premières urines du matin le suivi du régime (17). La méthode pédagogique de cette étude a fait l'objet d'une publication séparée (18).

La moitié des sujets présentant une excrétion de sodium inférieure à 80 mmol/jour avaient aussi une tension artérielle suffisamment abaissée pour permettre une réduction de leur traitement. Comme seulement la moitié de ces sujets motivés ont réussi à respecter leur régime malgré la présence d'une équipe dévouée pour les y aider, la diminution des apports alimentaires en sel ne semble pas aussi facile à obtenir que le laissent entendre Morgan (15) et d'autres auteurs (14). Quelques règles de préparation des aliments ne suffisent généralement pas et les conseils de professionnels sont nécessaires.

Enfin, il est démontré qu'une diminution des apports en sel n'ajoute rien aux effets des antagonistes calciques (19, 20).

Contrôle du poids

Ce sujet a été largement abordé lors d'une précédente déclaration de consensus (3). En bref, l'obésité serait responsable d'un tiers des hypertensions (21). Il a été clairement établi qu'une perte de poids chez des hypertendus obèses avait pour conséquence une diminution de la tension artérielle indépendamment d'autres paramètres comme la quantité de sel absorbée (22). La perte de poids réduit en outre la sensibilité au sel chez les individus concernés (23). McMahon et coll. (24) ont également montré qu'elle abaisse la tension artérielle, et donc réduit le risque cardio-vasculaire, chez les hypertendus davantage que chez les sujets témoins. Lors d'une étude de 21 semaines, la perte de poids abaissait la tension artérielle aussi efficacement que le métoprolol tandis que le cholestérol HDL augmentait et le cholestérol total diminuait. Si le métoprolol abaissait aussi la tension artérielle, il augmentait par contre le cholestérol total et réduisait le cholestérol HDL. Comme pour les restrictions sodées, l'observance est le problème majeur. Eliahou et coll. (25) ont étudié la perte de poids comme stratégie de prise en charge chez plus de 200 patients régulièrement traités dans un dispensaire. Ils indiquent que 20% des sujets n'ont pas suivi le traitement jusqu'au bout, et que 40% n'ont pas suivi le régime. Néanmoins, 2/3 des 60% restants ont atteint une tension artérielle normale en perdant

la moitié de leur excès pondéral, et ce même en restant au-dessus du poids corporel idéal.

Oberman et coll. (26) ont dirigé un essai multicentrique sur les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de 692 hypertendus dépassant de 10 à 60% le poids corporel idéal. Les schémas mis en place étaient soit le régime habituel, soit la diminution du sel avec augmentation du potassium, soit une perte de poids. Pour les médicaments, il y avait des placebos, de la chlortalidone et de l'aténolol. Neuf associations régime-médicaments ont été étudiées. Six mois plus tard, malgré une tension artérielle abaissée, le risque cardio-vasculaire s'était aggravé dans le groupe chlortalidone-régime habituel, à la suite d'une modification défavorable des lipides. Tous les autres groupes montraient une amélioration quant au risque cardio-vasculaire, les meilleurs résultats s'obtenant dans les groupes associant médication et perte de poids. Les auteurs ont conclu que la perte de poids était le traitement adjuvant le plus important pour réduire le risque cardio-vasculaire général.

Limitation de la consommation d'alcool

Ce sujet a récemment été examiné en détail (5). De nombreuses études épidémiologiques tendent à montrer qu'une prise excessive d'alcool augmente la tension artérielle proportionnellement à la dose tant chez l'homme que chez la femme. Il a été établi par Puddey et coll. (28) que, même chez des sujets à tension artérielle normale, la consommation régulière d'alcool avait un effet hypertenseur direct. Cette équipe (29) a aussi examiné l'interaction, chez les sujets hypertendus, entre la prise régulière d'alcool et le traitement médicamenteux. Quarante-quatre hommes traités pour une hypertension essentielle et allant du buveur modéré au gros buveur ont pris part à une étude randomisée, contrôlée et croisée sur les effets de l'alcool sur la tension artérielle. Le traitement antihypertenseur habituel a été continué sur une période de six semaines pendant lesquelles seules des bières peu alcoolisées étaient absorbées. La consommation estimée d'alcool des sujets est passée de 452 ml à 64 ml par semaine. Par rapport aux six premières semaines, les tensions systolique et diastolique avaient diminué respectivement de 5 et 3 mmHg à la fin de la seconde période. Une analyse par régression a montré que la réduction de la consommation d'alcool a contribué à la baisse des tensions diastolique et systolique, indépendamment des modifications du poids corporel. Les auteurs concluent que la réduction d'alcool pourrait diminuer les besoins en antihypertenseurs (29). Réduire les

consommations excessives d'alcool devrait faire partie intégrante de tout programme complet de prise en charge des hypertendus.

Exercice physique

Son rôle dans la prise en charge de l'hypertension a fait l'objet d'une déclaration de la Ligue mondiale contre l'Hypertension en 1991 (4). Il y a corrélation entre l'exercice physique intense et régulier et la diminution du risque d'hypertension (30). Les effets de l'activité physique sont indépendants du poids corporel, de l'ingestion d'alcool ou de la prise d'électrolytes (4). Une enquête épidémiologique récente portant sur des étudiants masculins de l'Université de Pennsylvanie (32), a montré une corrélation entre l'activité physique et une fréquence réduite du diabète sucré non insulino-dépendant. Cette affection est en relation étroite avec l'hypertension et leur apparition simultanée augmente fortement le risque cardio-vasculaire. Il est intéressant de constater que c'est pour les personnes ayant le risque le plus élevé de développer cette maladie que l'effet protecteur de l'activité physique est maximal. Dans la mesure où l'exercice améliore la tolérance au glucose, augmente la sensibilité périphérique à l'insuline, abaisse l'insulinémie et décroît le tonus du système sympathique, on dispose des mécanismes expliquant ces constatations. Ces mécanismes sont d'un grand intérêt quant à la corrélation récemment découverte entre les troubles du métabolisme glucidique et l'hypertension, même chez des hypertendus ayant une tolérance normale au glucose (33). Une grande attention est portée à cette corrélation (34).

Nombre d'essais cliniques prospectifs randomisés bien conduits montrent que l'activité physique diminue la tension artérielle dans des proportions comparables à la restriction sodée ou à la perte de poids (35-37). Les effets de l'exercice sont indépendants de la perte de poids; cependant les deux sont souhaitables. L'activité physique entraîne une perte de poids avec maintien de la masse musculaire alors que le régime seul diminue à la fois le poids corporel et la masse musculaire.

De nombreuses études ont été réalisées sur l'interaction entre l'aérobic et les antihypertenseurs, mais en général plutôt dans le sens de l'action des antihypertenseurs sur la pratique de cette activité (31). Une étude de Ades et coll. (38) fait exception. Ils ont réparti au hasard des hypertendus en trois groupes. L'un faisant de l'exercice uniquement et servant de groupe témoin, le deuxième faisant de l'exercice et prenant du propranolol et le troisième associant exercice et métoprolol. L'exercice entraînait une diminution de la tension artérielle de 8 à

10 mmHg dans le premier et le troisième groupes mais pas dans le second (exercice + propranolol). Il est possible que l'antagonisme aux récepteurs β -2 interfère avec l'action hypotensive de l'exercice. L'étude montre cependant que l'activité physique peut abaisser la pression artérielle des patients traités pour hypertension.

En conclusion, non seulement l'activité physique diminue la tension artérielle, mais elle a également une action bénéfique sur le poids, la lipidémie et la tolérance aux glucides. Elle devrait être prescrite dans tout schéma thérapeutique non pharmacologique. La marche, la montée des escaliers, des activités de loisirs selon un programme adapté devraient être encouragées. En cas d'affection ischémique du cœur ou d'hypertrophie ventriculaire gauche, il vaudra mieux débiter l'activité physique selon un programme prudent et sous surveillance.

Potassium

La preuve d'une relation inverse entre la prise de potassium et la tension artérielle est en grande partie acquise. Ainsi, une augmentation du potassium pourrait diminuer la pression artérielle chez l'hypertendu, ce que l'on a tenté de démontrer par de nombreux essais. Ces études ont fait récemment l'objet d'une méta-analyse par Cappuccio et MacGregor (39) qui ont soumis 19 d'entre elles à l'examen. Selon leurs calculs, la tension systolique était abaissée d'environ 6 mmHg et la tension diastolique d'environ 4 mmHg avec une supplémentation potassique. Plus le patient avait une tension élevée, plus l'effet hypotenseur était prononcé, cet effet étant d'autant plus accentué que la durée des apports en potassium était prolongée. Les auteurs concluent qu'une supplémentation potassique pourrait permettre de réduire les besoins en médicaments antihypertenseurs chez de nombreux patients.

Grimm et coll. (40) ont mené une étude clinique randomisée, en double aveugle contre placebo, sur la supplémentation en chlorure de potassium chez 287 hommes hypertendus sous traitement médicamenteux, afin de déterminer si le chlorure de potassium pouvait réduire leurs besoins en médicaments. Outre un régime hyposodé. 142 hommes recevaient du chlorure de potassium et 145 un placebo, les médicaments étant alors interrompus. Les patients étaient suivis pendant un peu plus de deux ans (2,2 années). La reprise des antihypertenseurs s'est avérée nécessaire pour 79 des participants de chaque groupe. en fonction des indications strictes définies dans le protocole d'essai. Pour la tension diastolique ou systolique, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. Les auteurs concluent

que la supplémentation en chlorure de potassium ne réduit pas le besoin d'une médication antihypertensive chez les hommes hypertendus suivant un régime hyposodé.

Dans un commentaire de cet article. Kaplan et Ram (41) soulignent que l'étude de Grimm et coll. (40) ne portait que sur des hommes de race blanche et que les Noirs pouvaient tirer davantage bénéfice des apports potassiques que les Blancs. Ils soutiennent de plus que prévenir une augmentation de la tension n'est pas la même chose que provoquer une diminution. En outre, il faut s'attendre à ce que le régime hyposodé diminue les effets du potassium dans la mesure où ces effets semblent dépendre de la capacité des sels potassiques à amorcer la natriurie. En dernier lieu, ils font ressortir que les apports élevés en potassium ont fait la preuve de leurs effets bénéfiques dans la protection vasculaire, indépendamment de leur action sur la tension.

Tous ces arguments ont sans doute leur valeur. Néanmoins, les suppléments potassiques sont chers et parfois dangereux. Nous ne savons pas non plus si les sels non chlorés de potassium ont le même effet que le chlorure de potassium, notamment en ce qui concerne la natriurie. L'action hypotensive du potassium combiné à des anions non chlorés n'était pas probante pour Overlack (42). Par ailleurs, Siani et coll (43) ont signalé des résultats frappants. concernant la tension artérielle, obtenus par un régime riche en potassium à base en grande partie de légumes cuits à la vapeur plutôt que bouillis. Ce régime permettait de réduire les doses de médicaments prises par les patients. Krishna et Kapoor (44) se sont intéressés récemment aux mécanismes supposés d'une telle approche. Ils ont réalisé une étude métabolique chez 12 hypertendus suivant un régime bien déterminé, sauf pour le potassium (alimentaire). apporté à la dose de 16 ou 96 mmol/jour. Une prise faible de potassium a entraîné une augmentation de 6 mmHg de la tension artérielle moyenne, une diminution de l'excrétion du sodium, une baisse de la rénine et de l'aldostérone, tandis que les valeurs de l'arginine, de la vasopressine et du peptide natriurétique auriculaire ne bougeaient pas. Les apports et l'excrétion du sodium et du potassium semblent donc incontestablement liés.

Bien que la supplémentation potassique ne constitue pas une intervention non pharmacologique, elle donne des indices sur l'importance d'un régime naturellement riche en potassium. Ce régime comportera vraisemblablement plus de fruits et légumes frais, ce qui aura une répercussion favorable sur les apports en sel, en graisses et en calories. Ce régime est par principe préférable à celui pauvre en potassium, composé surtout de nourriture préparée industriellement et de laquelle le potassium a été éliminé.

C'est mettre la charrue avant les bœufs que de le remplacer ensuite par du chlorure de potassium.

Conclusion

En résumé, un traitement médicamenteux contre l'hypertension devrait s'accompagner d'une thérapie non pharmacologique intensive dont les objectifs immédiats seraient la perte de poids, une limitation de la consommation d'alcool et une activité physique régulière. Un régime riche en fruits et en légumes, comportant moins de nourriture industrielle et plus d'aliments frais, où la consommation de graisses est surveillée et les ajouts de sel évités, satisfera la plupart sinon tous les partisans de la prise en charge diététique. L'approche holistique semble plus appropriée que la vision étroite se concentrant sur un électrolyte unique (45).

Les approches non pharmacologiques diminuent les besoins en médicaments chez les hypertendus. Elles pourraient donner à certains patients la possibilité d'arrêter définitivement le traitement médicamenteux (46) Un apport moindre de sodium, se situant à une valeur d'environ 80 mmol/jour, diminue la tension artérielle des patients traités avec des diurétiques, des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des sympatholytiques, mais pas la tension de ceux traités avec des antagonistes calciques. Chez environ la moitié des patients, on observe un besoin réduit en médicaments, ce qui indique que la sensibilité au sel joue également un rôle. La perte de poids est une thérapie adjuvante efficace qui améliore simultanément les autres facteurs de risque cardio-vasculaire. Dans une comparaison multicentrique récente portant sur divers régimes et schémas de traitement médicamenteux, la perte de poids augmentait l'effet de la chlorthalidone tandis qu'un régime hyposodé riche en potassium n'y parvenait pas (47). La réduction de la consommation d'alcool chez les gros buveurs hypertendus diminue significativement leur tension artérielle et leurs besoins en médicaments. Une activité physique régulière constitue un traitement non pharmacologique efficace qui entraîne conjointement une perte de poids et une amélioration des facteurs de risque. Ses effets peuvent toutefois être atténués par certains traitements pharmacologiques. Les apports en chlorure de potassium ne réduisent pas le besoin de médicaments chez les patients suivant un régime hyposodé. Mais les arguments en faveur d'un régime naturellement riche en potassium sont irréfutables.

Néanmoins, le premier pas de tout traitement non pharmacologique tourne autour de la question du tabac. Cesser de fumer est, dans l'intérêt du patient, plus important que tout traitement, pharmacologique

ou non. Bien que la cigarette en elle-même ne contribue pas à une augmentation de la tension artérielle, les risques cardio-vasculaires chez le fumeur hypertendu sont si élevés que l'importance de l'arrêt du tabac est primordiale par rapport à toute autre intervention non pharmacologique. Cela ne doit toutefois pas détourner notre attention des économies de médicaments réalisables par des mesures diététiques ou de l'exercice physique.

Bibliographie

- 1 The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch intern. med.*, **144**: 1045-1057 (1984).
- 2 Chockalingam, A. et al. Recommendations of the Canadian Consensus Conference on Non-Pharmacological Approaches to the Management of High Blood Pressure, 21-23 March 1989, Halifax, Nova Scotia. *Can. Med. Assoc. j.* **142**: 1397-1409 (1990).
- 3 World Hypertension League. Weight control in the management of hypertension *Bull. Org. mond. Santé*, **67**: 245-252 (1989).
- 4 World Hypertension League. Physical exercise in the management of hypertension *J. hypertens.*, **9**: 283-287 (1991); paru en français sous le titre: **Ligue mondiale contre l'Hypertension** L'exercice physique dans la prise en charge de l'hypertension. *Bull. Org. mond. Santé*, **69** (3): 271-275 (1991).
- 5 World Hypertension League. Alcohol and hypertension — implications for management. *J. human hypertens* **5**: 227-232 (1991), paru en français sous le titre: **Ligue mondiale contre l'Hypertension**. Alcool et hypertension conséquences pour le traitement. *Bull. Org. mond. Santé*, **69** (5) 517-522 (1991).
- 6 McCarron, D.A. et al. *Education program on non-pharmacologic management of hypertension*. New York, National Kidney Foundation Inc., 1990.
- 7 Luft, F.C. & Weinberger, M.H. Review of salt restriction and the response to antihypertensive drugs. *Hypertension*, **11**(suppl. 1): 1-229-1-232 (1988)
- 8 Erwtaman, T.M. et al. Betablockade, diuretics, and salt restriction for the management of mild hypertension: a randomized, double-blind trial. *Br med. j.*, **289** 406-409 (1984).
- 9 Ram, C.V. & Kaplan, N.M. Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment of hypertension. *Arch. intern. med.*, **141** 1015-1019 (1981).
- 10 Carney, S.L. et al. Effect of dietary sodium restriction on patients receiving antihypertensive medication *Clin exp hypertens*, **A6**: 1095-1105 (1984).
- 11 Owens, C.J. & Brackett, N.C. Role of sodium intake in the antihypertensive effect of propranolol. *South med j*, **71** 43-46 (1978).
- 12 Pollavini, G. et al. Effects of moderate salt restriction in hypertensive patients treated with oxprenolol or chlorthalidone. *Inter. j. clin pharmacol. therap toxicol.* **22**: 451-455 (1984).

13. **Hollenberg, N.K. et al.** Sodium intake and renal responses to captopril in normal man and in essential hypertension. *Kidney international*, **20**: 240-245 (1981).
14. **Singer, D.R.J. et al.** Sodium restriction in hypertensive patients treated with a converting enzyme inhibitor and a thiazide. *Hypertension*, **17**: 798-803 (1991).
15. **Morgan, T.** Interaction of pharmacological and non-pharmacological therapy *Hypertension*, **17**: 804-805 (1991).
16. **Weinberger, M.H. et al.** Dietary sodium restriction as adjunctive treatment of hypertension *J. Am. Med. Assoc.*, **259**: 2561-2565 (1988)
17. **Luft, F.C. et al.** The utility of overnight urine collections in assessing compliance with a low sodium intake diet. *J. Am. Med. Assoc.*, **249**: 1764-1768 (1983).
18. **Cohen, S.J. et al.** The effect of a household partner and home urine monitoring on adherence to a sodium restricted diet. *Soc. sci. med.*, **32**: 1057-1061 (1991).
19. **Morgan, T.O. & Anderson, A.** Interaction of slow-channel calcium-blocking drugs with sodium restriction, diuretics and converting enzyme inhibitors *J. hypertens.*, **6**(suppl. 4): S-652-S-654 (1988).
20. **Morgan, T.O. et al.** Paradoxical effect of sodium restriction on blood pressure in people on slow-channel calcium-blocking drugs *Lancet*, **1**: 793 (1986).
21. **MacMahon, S.W. et al.** Obesity, alcohol consumption and blood pressure in Australian men and women. The National Heart Foundation of Australia Risk Factor Prevalence Study *J. hypertens.*, **2**: 85-91 (1984).
22. **Reisin, E. et al.** Effect of weight loss without salt restriction in the reduction of blood pressure in overweight hypertensive subjects. *New Engl. j. med.*, **298**: 1-6 (1978).
23. **Rocchini, A.P. et al.** The effect on weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents *New Engl. j. med.*, **321**: 580-585 (1989)
24. **MacMahon, S.W. et al.** A randomized controlled trial of weight reduction and metoprolol in the treatment of hypertension in young overweight patients. *Clin. exp. pharm. physiol.*, **12**: 267-271 (1985).
25. **Eliahou, H.E. et al.** Body weight reduction necessary to attain normotension in the overweight hypertensive patient. *Inter. j. obes.*, **5**(suppl. 1): 157-163 (1981)
26. **Oberman, A. et al.** Pharmacologic and nutritional treatment of mild hypertension: changes in cardiovascular risk status *Ann. intern. med.*, **112**: 89-95 (1990).
27. **MacMahon, S.** Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension*, **9**: 111-121 (1987).
28. **Puddey, I.B. et al.** Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men: a randomized controlled trial. *Hypertension*, **7**: 707-713 (1985)
29. **Puddey, I.B. et al.** Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. *Lancet*, **1**: 647-651 (1987)
30. **Paffenbarger, R.S. et al.** Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. *Am. j. epidemiol.*, **117**: 245-257 (1983).
31. **Luft, F.C.** Hypertension and exercise. In: Grana, W.A. et al., ed. *Advances in sports medicine and fitness*, vol. 2. Chicago, Year Book Med. Publ., 1989, pp. 119-135.
32. **Helmrach, S.P. et al.** Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus *New Engl. j. med.*, **325**: 147-152 (1991)
33. **Ferrannini, E. et al.** Insulin resistance in essential hypertension. *New Engl. j. med.*, **317**: 350-357 (1987)
34. **Donahue, R.P. et al.** Hyperinsulinemia and elevated blood pressure cause, confounder, or coincidence? *Am. j. epidemiol.*, **132**: 827-836 (1990)
35. **Nelson, L. et al.** Effect on changing levels of physical activity on blood pressure and hemodynamics in essential hypertension. *Lancet*, **2**: 473-476 (1986).
36. **Pagan, M. et al.** Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension *Hypertension*, **12**: 600-610 (1988)
37. **Hagberg, J.M. et al.** Effect of exercise training on the blood pressure and hemodynamics of adolescent hypertensives. *Am. j. cardiol.*, **52**: 763-768 (1983).
38. **Ades, P.A. et al.** Hypertension, exercise, and beta-adrenergic blockade. *Ann. intern. med.*, **109**: 629-634 (1988)
39. **Cappuccio, F.P. & MacGregor, G.A.** Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J. hypertens.*, **9**: 465-473 (1991).
40. **Grimm, R.H. et al.** The influence of oral potassium chloride on blood pressure in hypertensive men on a low-sodium diet *New Engl. j. med.*, **322**: 569-574 (1990).
41. **Kaplan, N.M. & Ram, C.V.S.** Potassium supplements for hypertension. *New Engl. j. med.*, **322**: 623-624 (1990).
42. **Overlack, A. et al.** The influence of oral potassium citrate/bicarbonate on blood pressure in essential hypertension during unrestricted salt intake. *Klin. Wochenschr.*, **69**(suppl. XXV): 79-83 (1991).
43. **Siani, A. et al.** Increasing dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication [abstract]. *Am. j. hypertens.*, **3**: 110A (1990)
44. **Krishna, G.G. & Kapoor, S.C.** Potassium depletion exacerbates essential hypertension. *Ann. intern. med.*, **115**: 77-83 (1991)
45. **Luft, F.C. & McCarron, D.A.** Heterogeneity of hypertension: the diverse role of electrolyte intake. *Annual rev. med.*, **42**: 347-355 (1991)
46. **Langford, H.G. et al.** Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *J. Am. Med. Assoc.*, **253**: 657-664 (1985).
47. **Langford, H.G. et al. for the TAIM Research Group.** Effect of drug and diet treatment of mild hypertension on diastolic blood pressure. *Hypertension*, **17**: 210-217 (1991).