Difficultés de prise en charge de l'hypertendu diabétique

J. AMAR
Service de Médecine Interne
et d'Hypertension Artérielle,
Hôpital Rangueil, CHU, TOULOUSE.

L'HTA concerne les deux tiers des diabétiques. Son contrôle est d'une importance majeure dans la lutte contre la macro- et la micro-angiopathie.

Les clés du succès sont l'installation d'un suivi attentif et programmé, l'usage d'outils de mesure de la pression artérielle adaptés, et la prescription de combinaisons appropriées d'antihypertenseurs.

En effet, l'HTA du diabétique évolue au fil des complications de la maladie diabétique et la réponse thérapeutique doit s'adapter. On ne traite pas de la même façon l'HTA non compliquée installée dans le cadre d'un syndrome métabolique, l'HTA accompagnée de néphropathie et éventuellement d'insuffisance rénale, l'HTA associée à une macro-angiopathie touchant l'aorte et/ou les artères rénales et l'HTA du patient avec dysautonomie.

L'hypertension artérielle accompagne ou précède l'installation du diabète de type 2 dans deux tiers des cas [1, 2]. Dans le diabète de type 1, l'HTA accompagne l'installation de la néphropathie. Moins de 10 % des hypertendus diabétiques traités sont à l'objectif proposé par la Haute Autorité de Santé de 130/80 mmHg.

L'HTA évolue au fil des complications de la maladie diabétique [1]. La première étape de la prise en charge est de déterminer le type d'HTA auquel le patient est confronté (***fig. 1***) : HTA du syndrome métabolique, HTA avec néphropathie, HTA avec néphropathie et insuffisance rénale, HTA avec macro-angiopathie aortique, HTA associée à une sténose des artères rénales, HTA avec dysautonomie. Une fois la nature de l'HTA reconnue, la réponse thérapeutique est à adapter.

L'HTA DU SYNDROME METABOLIQUE

1. – Diagnostic

C'est l'hypertension du patient à la cinquantaine débonnaire. Il s'agit d'un sujet "bon vivant", ayant une obésité abdominale, hypertendu depuis quelques années,

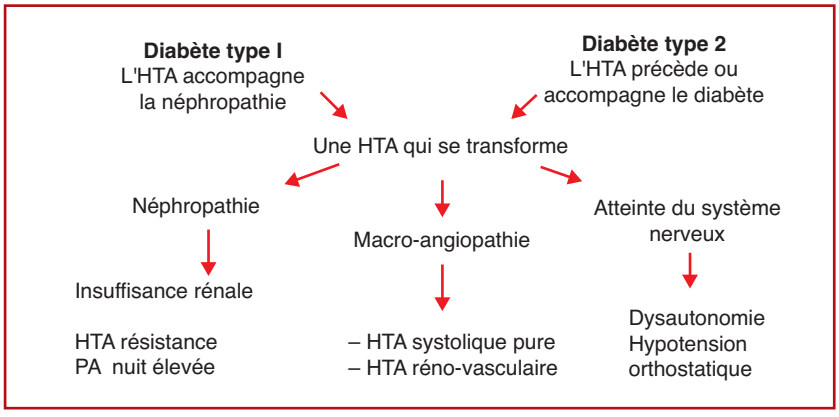

Fig. 1 : *Types d'HTA chez le diabétique.*

avec une glycémie à jeun élevée sans forcément prétendre au diabète et une dyslipidémie caractérisée par des triglycérides élevées et un HDL bas.

2. – Quels sont les enjeux ?

La baisse de la pression artérielle réduit le risque de macro- mais aussi de micro-angiopathie. Plus la baisse est ample, plus le bénéfice est important. Ce message est soutenu par trois études randomisées : l'UKPDS, la HOT et la STENO Study. Ces essais démontrent l'intérêt d'un contrôle strict de la PA chez le patient diabétique pour prévenir la maladie coronaire, cérébrovasculaire et rénale. De fait, les recommandations de la Haute Autorité de Santé proposent un objectif de pression artérielle plus bas que dans le reste de la population : < 130/80 mmHg [3].

3. – Les causes de la résistance au contrôle de l'HTA

De nombreuses études d'observation [4, 5] ont montré qu'avec l'accumulation des facteurs de risque associés au syndrome métabolique, la qualité du contrôle de l'HTA diminue. Cela n'a rien d'étonnant. La qualité de l'observance chez un patient accumulant une obésité, un diabète et une dyslipidémie est probablement médiocre. Certains de ces facteurs de risque sont également des facteurs de résistance. Ainsi, l'obésité est volontiers associée au syndrome d'apnée du sommeil.

4. – Comment contrôler la pression artérielle ?

La clé du succès réside dans l'installation de combinaisons d'antihypertenseurs et l'utilisation d'un outil de mesure de la pression artérielle plus satisfaisant que la pression de consultation : l'auto-mesure ou la mesure ambulatoire de la pression artérielle.

• *Les combinaisons d'antihypertenseurs*

Les messages issus des grands essais randomisés sont concordants. Dans la très grande majorité des cas, l'installation d'une bi- ou d'une trithérapie assortie du respect des règles hygiéno-diététiques est nécessaire pour contrôler l'HTA. Ce message est renforcé chez les patients diabétiques : la difficulté pour parvenir aux objectifs dans cette population a été soulignée dans une analyse a posteriori de l'étude INSIGHT [6].

Cependant, les enquêtes de pratique ont montré qu'une majorité d'hypertendus diabétiques ayant une HTA non contrôlée restait sous une monothérapie antihypertensive [1, 4, 5]. Il s'agit là d'une cause majeure d'échec. Qu'est-ce qui explique cette attitude attentiste de notre part ?

Dans la très grande majorité des cas, les hypertendus diabétiques laissés non contrôlés gardaient "seulement" une HTA systolique limite, c'est-à-dire **une pression artérielle systolique en consultation entre 140 et 150 mmHg et une pression artérielle diastolique normale.** Or qui parmi nous modifie un traitement antihypertenseur sur la seule base d'une pression systolique de consultation fluctuant entre 140 et 150 mmHg ? La possibilité d'un effet blouse blanche, la variabilité de la pression artérielle de consultation justifient notre attitude. A cet égard, l'irruption de l'automesure dans la pratique quotidienne est de nature "à faire bouger les lignes".

• *L'automesure : au cœur du contrôle de l'HTA du diabétique*

Amenée par les patients, soutenue par les recommandations [3], c'est un outil de choix pour guider l'intensification du traitement, surtout dans ces populations à haut risque où obtenir un contrôle de qualité de l'HTA est un enjeu très important.

Son utilisation doit être encadrée par le praticien et assortie d'une information et d'une éducation. C'est l'occasion pour le praticien d'initier son malade à la notion du risque cardiovasculaire et au bénéfice attendu du traitement : réduction d'environ 40 % du risque d'AVC et de 25 % du risque d'infarctus du myocarde. Il est aussi important que le patient comprenne le caractère physiologique de la variabilité de la pression artérielle : il est normal et même hautement souhaitable que la pression s'élève lors d'un stress (physique ou mental).

Cette démarche éducative est indispensable pour disposer de renseignements interprétables et éviter que cet outil ne devienne un facteur de stress pour le patient et de fait pour son médecin traitant.

Nous ne ferons ici que rappeler brièvement la règle des 3 : les recommandations préconisent d'effectuer 3 mesures le matin, 3 mesures le soir, 3 jours de suite. La moyenne de ces 18 mesures est calculée. L'objectif est une PA < 135/85 mmHg. A la différence de la pression de consultation, il n'a pas été défini d'objectif spécifique pour le patient diabétique. Si le sujet n'a pas déjà choisi son matériel, il faudra l'orienter vers un appareil huméral. Les risques d'erreur sont augmentés avec les appareils de poignet, très tributaires de la position de celui-ci. Dans une étude très pratique rapportée au congrès de la Société Européenne d'HTA en 2006, Girerd *et al.* (*Journal of Hypertension,* 2006 ; 24 (suppl. 4) : S155) ont évalué les différences de PA

POINTS FORTS

- **L'HTA du diabétique évolue au fil des complications de la maladie. Le traitement doit s'y adapter.**
- **La pression de consultation n'est pas dans la plupart des cas un outil de mesure à la hauteur de l'enjeu que représente le contrôle de l'HTA chez le diabétique. L'automesure dans cette population doit se généraliser.**
- **Les combinaisons d'antihypertenseurs et l'utilisation de l'automesure assortie d'une éducation sont les clés du contrôle tensionnel chez le diabétique de type 2.**

mesurées par un appareil d'automesure de poignet selon la position du bras et cela en référence à la pression mesurée par un appareil d'automesure au bras. Il apparaît que la position dite "poignet-coude", où le poignet servant pour la mesure repose sur le coude opposé, donne les résultats les plus proches de l'appareil d'automesure au bras. A l'inverse, la position dite "poignet-épaule" où le poignet est positionné à la hauteur de l'épaule opposée comme le préconise le fabricant fournit des résultats sensiblement inférieurs. De fait, la position "poignet-coude" est à préconiser si le patient dispose d'un appareil de poignet.

• ***Quelle place pour la mesure ambulatoire de la pression artérielle ?***

La MAPA sera un outil de choix lorsque l'éducation du patient n'est pas réalisable ou n'est pas souhaitée. Elle sera également à privilégier lorsque l'on aura un doute sur la fiabilité des relevés d'automesures. Enfin, elle donne accès à la pression de nuit et à la variabilité de la pression artérielle. C'est un outil indispensable pour diagnostiquer et surtout surveiller un patient diabétique atteint de dysautonomie.

• ***Quel traitement ?***

Chez des patients âgés de 50 à 60 ans ayant une glycémie à jeun élevée sans encore atteindre les seuils de définition du diabète, il faut tenter d'empêcher sa survenue. Cet objectif paraît en effet cliniquement pertinent. En effet, les complications liées au diabète apparaissent environ 15 ans après son installation, c'est-à-dire à l'horizon de 70 à 75 ans. Les armes principales pour réduire l'incidence du diabète sont la marche et le régime. Ces moyens simples réduisent de 70 % le risque de diabète chez les sujets prédisposés. Les traitements antihypertenseurs semblent pouvoir aussi occuper une place, même réduite. Brièvement, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 réduisent le risque de survenue du diabète d'environ 20 %, les bêtabloquants l'augmentent à peu près avec la même amplitude, les diurétiques faiblement dosés et les inhibiteurs calciques sont neutres.

Dès lors, chez les patients affectés de syndrome métabolique mais indemnes encore de diabète, il semble, sauf raison coronarienne, myocardique ou rythmique, inopportun d'installer un bêtabloquant, et à l'inverse il paraît pertinent de privilégier les IEC ou les ARA2 au sein d'une combinaison d'antihypertenseurs. Une fois le diabète installé, les complications cardiaques et rénales dictent le plus souvent le choix des combinaisons. On peut aussi rappeler les résultats des essais randomisés conduits avec les IEC, suggérant pour certains d'entre eux le bénéfice apporté par cette classe chez les patients à haut risque cardiovasculaire, dont les diabétiques.

NEPHROPATHIE DIABETIQUE

Son apparition grève lourdement le pronostic : la médiane de survie d'un diabétique hémodialysé est de 3 ans. Tout doit être fait pour ralentir son évolution. Son dépistage doit être systématique par le dosage annuel de la protéinurie, de la créatininémie et le cas échéant de la microalbuminurie. Les armes essentielles pour freiner sa progression sont la baisse de la pression artérielle, l'utilisation des ARA2 et/ou des IEC.

1. – Contrôler la pression artérielle d'un diabétique atteint de néphropathie

Pour obtenir une baisse de la pression artérielle, il faut une observance satisfaisante des mesures hygiéno-diététiques, en particulier un régime hyposodé, combiner les antihypertenseurs et disposer d'un outil de mesure de la pression artérielle adapté. Compte tenu de l'enjeu, il paraît en effet difficile de se satisfaire de la seule pression de consultation.

Concernant les combinaisons d'antihypertenseurs, elles devront comporter, dans la très grande majorité des cas, un IEC et/ou un ARA2 en association à un diurétique. Le diurétique devient en effet rapidement incontournable en cas d'altération de la filtration glomérulaire. Avec la progression de l'insuffisance rénale, il faudra recourir aux diurétiques de l'anse à posologie croissante. Lorsque la clairance de la créatininémie est inférieure à 30 mL/min, il n'y a plus de place pour les diurétiques thiazidiques.

2. – Utilisation des IEC et/ou des ARA2

Les ARA2 et/ou les IEC ont démontré un effet bénéfique au-delà de la baisse de la pression artérielle sur l'installation et la progression de la néphropathie. On doit envisager leur utilisation dès lors qu'il existe une néphropathie, même au stade

de la microalbuminurie. Quand la néphropathie est parvenue au stade de la macroprotéinurie, il faudra intégrer un deuxième objectif en plus du contrôle de la pression artérielle : la réduction de la protéinurie en dessous de 0,5 g/24 h. Pour y parvenir, la meilleure arme reste la baisse de la pression artérielle elle-même et l'utilisation des IEC ou des ARA2. En recours, si la protéinurie ne cède pas, il faut envisager l'association IEC + ARA2 [7]. Les recommandations de l'ANAES 2004 dans cette situation de protéinurie persistante (> 0,5 g/24 heures) valident cette stratégie [8] chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Les patients dont la clairance est inférieure à 30 mL/min sortent du champ de ces recommandations.

Dans tous les cas, l'utilisation des IEC et/ou des ARA2 dans cette population doit être assortie d'une surveillance biologique stricte. Il est recommandé de débuter par une posologie basse, puis d'augmenter par paliers d'au moins 4 semaines, jusqu'à atteinte des cibles thérapeutiques (accord professionnel). Le dosage de la créatininémie et de la kaliémie est recommandé après 7 à 15 jours et après chaque modification de la posologie. **En cas d'augmentation de la créatininémie de plus de 30 %, il est recommandé d'arrêter temporairement les IEC et d'écarter une sténose d'artère rénale (accord professionnel). L'arrêt temporaire du traitement est envisagé pour une hyperkaliémie supérieure à 6 mmol/L. Quand la kaliémie est comprise entre 5 et 6 mmol/L,** un écart diététique est recherché, puis un traitement diurétique hypokaliémiant est conseillé (accord professionnel).

A posologie stable, une surveillance clinique et biologique d'un traitement par antagoniste du système rénine-angiotensine est conseillée à la fin du premier mois. Une surveillance clinique et biologique de l'IRC et des traitements est conseillée tous les 3 à 6 mois. La périodicité de cette surveillance (en mois) peut s'envisager en divisant la clairance de la créatinine **estimée par 10** (par exemple, un patient ayant une clairance à 40 mL/min sera surveillé tous les 4 mois).

3. – Au stade d'insuffisance rénale sévère

Le suivi néphrologique spécialisé est à intensifier. L'objectif est d'envisager très en amont avec le patient les conditions de mise en place d'une suppléance rénale et de traiter très précocement les complications de l'insuffisance rénale chronique : anémie, désordre phospho-calcique. Il faut à tout prix éviter que ces patients arrivent en dialyse en catastrophe au décours d'un œdème du poumon ou d'une complication infectieuse sans voie d'accès préparée pour la dialyse, dans un état de fatigue extrême, de grande anémie et de rétention hydrosodée…

HTA ET MACRO-ANGIOPATHIE DIABETIQUE

1. – HTA systolique pure

L'athérosclérose des gros troncs favorisée par le diabète modifie profondément le profil tensionnel de ces patients. L'HTA systolo-diastolique du début se transforme progressivement en HTA à prédominance systolique, puis en HTA systolique pure. Cette HTA systolique pure – par définition à pression pulsée haute – n'est pas à considérer comme une conséquence normale du diabète et de l'avancée en âge qu'il faudrait respecter. Elle est porteuse d'un risque coronaire spécifique et sa prise en charge chez le diabétique est associée à un bénéfice coronarien de grande ampleur [9]. Il faut donc la traiter.

Le problème qui n'est pas résolu est celui de la cible. Lorsque la pression systolique est entre 140 et 150 mmHg et la pression diastolique est déjà entre 60 et 65 mmHg, faut-il intensifier encore le traitement ? Les études randomisées ne nous donnent pas la réponse (on ne dispose pas d'une étude HOT pour la pression systolique). Les études d'observation telle que la Rotterdam Study incitent à la prudence. En dessous de 65 mmHg de pression diastolique, il apparaît chez l'hypertendu âgé traité une courbe en U avec une augmentation du risque cardiovasculaire qui n'est pas observée chez les patients non traités.

Les traitements validés dans les essais randomisés de l'HTA systolique pure sont les faibles doses de diurétiques [10] et les dihydropydirines [11]. L'intérêt d'associer ces deux classes a été reconnu dans les dernières recommandations. Au-delà, certaines combinaisons IEC + diurétique et inhibiteur calcique ± IEC ont démontré des effets sur la pression aortique (la pression vue par le cœur) qui dépassent la baisse observable de la pression humérale dans des populations d'hypertendus à risque. Cela peut constituer un élément à intégrer dans la réflexion. En effet, l'élévation de la pression artérielle centrale est certainement un élément important dans le rôle délétère joué par l'HTA sur le système cardiovasculaire des patients diabétiques âgés et athéroscléreux.

2. – HTA avec sténose de l'artère rénale

Avec la progression de la macro-angiopathie diabétique, les risques de survenue d'une sténose artérielle rénale augmentent. Chez un patient diabétique, il faut suspecter une HTA

avec une composante rénovasculaire lorsqu'on est confronté à une HTA secondairement résistante, une insuffisance rénale de progression brutale chez un patient sous IEC ou ARA2, des épisodes d'œdème pulmonaire inexpliqués (OAP flash). L'imagerie (échographie Doppler, scanner ou imagerie par résonance magnétique) sera choisie en tenant compte des possibilités locales et de la clairance de la créatinine.

La conduite à tenir prendra en compte les résultats des essais d'intervention [12] et d'une étude d'observation [13]. Globalement, les essais randomisés ont montré qu'une stratégie d'angioplastie d'emblée amenait peu de bénéfice et une morbidité accrue comparée à une stratégie privilégiant le traitement médical avec secondairement angioplastie en cas d'HTA non contrôlée, d'œdème du poumon, de progression de l'insuffisance rénale. On dispose d'une étude d'observation montrant que l'angioplastie pratiquée chez des patients ayant une artériolosclérose rénale évoluée définie par des index de résistance rénaux mesurés à l'écho-Doppler > 0,80 était associée à un pronostic catastrophique. Dès lors, on aura tendance à réserver l'angioplastie aux patients chez qui le traitement médical est en échec et dont les index de résistance intra-rénaux sont inférieurs au seuil de 0,8.

HTA AVEC DYSAUTONOMIE

En milieu cardiologique, son diagnostic se fait lors de la découverte d'une hypotension orthostatique ou devant une tachycardie sinusale régulière inexpliquée. C'est l'occasion de rappeler que la recherche d'une hypotension orthostatique doit être systématique chez le diabétique lors de toutes les consultations spécialisées cardiologiques, y compris et surtout lors des suivis.

1. – L'hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique, définie par une baisse de la pression diastolique de plus de 10 mmHg et de la systolique de plus 20 mmHg lors du passage de la position couchée à debout est retrouvée chez 10 % environ des patients diabétiques. Elle est souvent le résultat de la rencontre d'une dysautonomie et d'un traitement antihypertenseur. Liée à une atteinte des fibres sympathiques, elle est porteuse d'un risque cardiovasculaire spécifique. Dans une récente étude prospective finlandaise, le risque de décès cardiovasculaire attaché à cette pathologie était multiplié par 3.

Les symptômes sont multiples : lipothymie, faiblesse, fatigue, flou visuel, douleur au niveau du cou. Elle peut aussi être associée à une mauvaise tolérance à l'effort. En effet, dans cette situation on peut observer une augmentation insuffisante de la fréquence cardiaque à l'effort et du débit cardiaque. Enfin, beaucoup de patients restent asymptomatiques.

Le principal objectif de la prise en charge est de limiter le risque de chute, préserver l'autonomie du patient, et dans la mesure du possible contrôler l'hypertension de décubitus. La mesure ambulatoire de la pression artérielle couplée à un capteur de position permettant de distinguer les mesures effectuées en position couchée et debout en est dans cette situation un outil indispensable.

L'éducation du patient dysautonomique est au centre de la prise en charge : il est essentiel que le patient sache reconnaître les situations et les moments de la journée les plus à risque afin de s'en prémunir. Les mesures hygiéno-diététiques sont à privilégier. L'ingestion d'eau (1/4 L à 1/2 L) est de nature à élever de manière assez considérable la pression artérielle [14]. Il faudra proposer l'application de cette mesure avant le lever et lors du repas pour limiter l'hypotension du premier lever et post-prandiale, souvent très gênantes. Pour limiter l'hypertension de décubitus, il faut proposer simplement de surélever la tête du lit [15].

Selon la sévérité de l'hypotension orthostatique, on envisagera l'éviction des antihypertenseurs actifs en période diurne, l'utilisation de traitements correcteurs de l'hypotension orthostatique tels que la midodrine, au demeurant contre-indiquée chez le patient coronarien.

L'utilisation de midodrine prendra en compte une durée d'action de l'ordre de 4 heures avec un pic d'effet une heure après la prise. De fait, son administration doit être fractionnée au cours de la journée en tenant compte de l'horaire du lever et du repas : en effet, les périodes du premier lever et post-prandiale sont en général les plus vulnérables. On évitera dans tous les cas la prise avant le coucher qui majorerait l'hypertension de décubitus.

CONCLUSION

L'HTA du diabétique évolue au fil des complications de la maladie. Le traitement doit cheminer en parallèle pour tenter de freiner l'apparition de ces complications, ou en tout cas de s'y adapter. Le contrôle de la pression artérielle est un enjeu essentiel : de sa qualité va dépendre le risque non seulement de macropathie, de cardiopathie, mais aussi de néphropathie.

Les clés du succès sont connues : un suivi attentif et programmé, des combinaisons d'antihypertenseurs tenant compte des comorbidités, et un outil de mesure de la pression artérielle et d'évaluation du traitement adapté à l'enjeu : automesure ou mesure ambulatoire de la pression artérielle. ■

Bibliographie

1. Amar J, Chamontin B, Salvador M. Traitement de l'hypertension artérielle du diabétique. *Presse Med*, 2000 ; 29 : 749-55.

2. Charpentier G, Genes N, Vaur L, Amar J, Clerson P, Cambou JP, Gueret P. ESPOIR Diabetes Study Investigators. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes : a nationwide French survey. *Diabetes Metab*, 2003 ; 29 (2 Pt 1) : 152-8.

3. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle – Actualisation 2005 *http://www.anaes.fr*

4. Amar J, Vaur L, Perret M, Bailleau C, Etienne S, Chamontin B. PRATIK study investigators. Hypertension in high-risk patients : beware of the underuse of effective combination therapy (results of the PRATIK study). *J Hypertens*, 2002 ; 20 : 779-84.

5. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention ? *J Hypertens*, 2003 ; 21 : 1199-205.

6. Brown MJ, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Palmer CR, Rosenthal T, Ruilope LM. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension*, 2000 ; 35 : 1038-42.

7. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003 ; 361 : 117-24.

8. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. *http://www.anaes.fr*

9. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1999 ; 340 : 677-84.

10. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*, 1991 ; 265 : 3255-64.

11. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, 1997 ; 350 : 757-64.

12. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis ? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 2003 ; 114 : 44-50.

13. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM, Haller H. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*, 2001 ; 344 : 410-7.

14. Jordan J, Shannon JR, Black BK, Ali Y, Farley M, Costa F, Diedrich A, Robertson RM, Biaggioni I, Robertson D. The pressor response to water drinking in humans : a sympathetic reflex ? *Circulation*, 2000 ; 101 : 504-9.

15. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Biaggioni I. Management of hypertension in the setting of autonomic failure : a pathophysiological approach. *Hypertension*, 2005 ; 45 : 469-76.