

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

Corso di laurea in Medicina e Chirurgia



TESI DI LAUREA

"Il Monitoraggio Pressorio delle 24 Ore: Esperienza di un Centro dell' Ipertensione Accreditato SIIA nella Definizione del Fenotipo Ipertensivo"

Relatore

Chiar.mo Prof. Aldo Pende

Candidato

Alessandro Baldassarre

Anno Accademico 2018/2019

INDICE

1. Ipertensione

1.1 Terminologia e abbreviazioni

1.2 Definizione e classificazione

1.3 Fattori di rischio e SCORE

1.4 Epidemiologia

1.5 Fisiopatologia

1.6 Danno d' organo

1.7 Eziologia

1.8 Diagnostica

1.9 Terapia e mancato controllo

2. Monitoraggio nelle 24h

2.1 Terminologia e abbreviazioni

2.2 Definizione

2.3 Confronto con altri metodi di rilevazione della PA

2.4 Il dipping notturno

2.5 Ruolo nella definizione di 'camice bianco' e 'mascheramento'

3. Scopo dello studio sperimentale

4. Materiali e metodi

5. Risultati

6. Discussione

7. Conclusione

8. Bibliografia

1. Ipertensione Arteriosa

1.1 Terminologia e abbreviazioni

CVB risk= Rischio Cardiovascolare Globale

PA= Pressione Arteriosa

PAS= Pressione Arteriosa Sistolica

PAD= Pressione Arteriosa Diastolica

ABPM= Monitoraggio Ambulatoriale della Pressione Arteriosa

HBPM= Monitoraggio Domiciliare della Pressione Arteriosa

OBPM= Monitoraggio Clinico della Pressione Arteriosa

HMOD= Danni Multi-Organo associati all' Ipertensione

LVH= Ipertrofia Ventricolare Sinistra

RAS= Sistema Renina-Angiotensina

1.2 Definizione e classificazione

L' ipertensione arteriosa è una condizione clinica cronica definita da valori di pressione arteriosa tali per cui i benefici di un trattamento, che sia esso centrato sul cambiamento dello stile di vita o su un intervento di tipo farmacologico, angioplastico o chirurgico, superino inequivocabilmente i rischi legati allo stesso[1]; valori definiti da una pressione arteriosa sistolica maggiore o uguale a 140 mmHg e/o da una diastolica maggiore o

uguale a 90 mmHg, ottenuti attraverso la rilevazione clinica(OBPM) da parte del medico [1,2].

Livelli elevati di PA sono correlati a rischi di tipo cardiovascolare e a danni d'organo, andando a definire delle classi di rischio di diverse a seconda del range di valori nei quali si rientra, fornendo così una classificazione, qui di seguito riportata (tabella 1), in fenotipi usata nella clinica per stratificare i citati rischi, considerando più gravi i quadri con PAS o PAD più elevate [1]. In questo modo vengono a definirsi sia gli obiettivi di un trattamento, che tenderanno quindi a raggiungere il controllo ottimale con valori minori di 120 mmHg per quanto riguarda la PAS e di 80 mmHg in merito alla PAD, sia diversi gradi di ipertensione definiti come:

- 'grado 1' se la PAS è compresa tra 140 e 159 mmHg e/o PAD compresa tra 90 e 99 mmHg;
- 'grado 2' se la PAS è compresa tra 160 e 179 mmHg e/o PAD compresa tra 100 e 109 mmHg;
- 'grado 3' se la PAS è maggiore o uguale a 180 mmHg e la PAD è maggiore o uguale a 110 mmHg;
- 'ipertensione sistolica isolata' se solo il valore della PAS supera il cut-off di 140 mmHg mentre la diastolica rimane a valori considerati normali, ponendola in uno dei vari gradi a seconda del valore anomalo raggiunto [1].

Tabella 1

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension ^b	≥140	and	<90

BP = blood pressure; SBP = systolic blood pressure.

^aBP category is defined according to seated clinic BP and by the highest level of BP, whether systolic or diastolic.

^bIsolated systolic hypertension is graded 1, 2, or 3 according to SBP values in the ranges indicated.

The same classification is used for all ages from 16 years.

1.3 Fattori di Rischio e SCORE

L'ipertensione arteriosa insieme a fattori di rischio genetici e ambientali può incrementare le probabilità di sviluppare entità clinico-patologiche di varia natura o il peggioramento di condizioni pre-esistenti portando a un elevamento della morbilità e della mortalità nella popolazione.

I fattori di rischio più accreditati sono:

-il genere di appartenenza, considerando il maschile come più 'pericoloso';

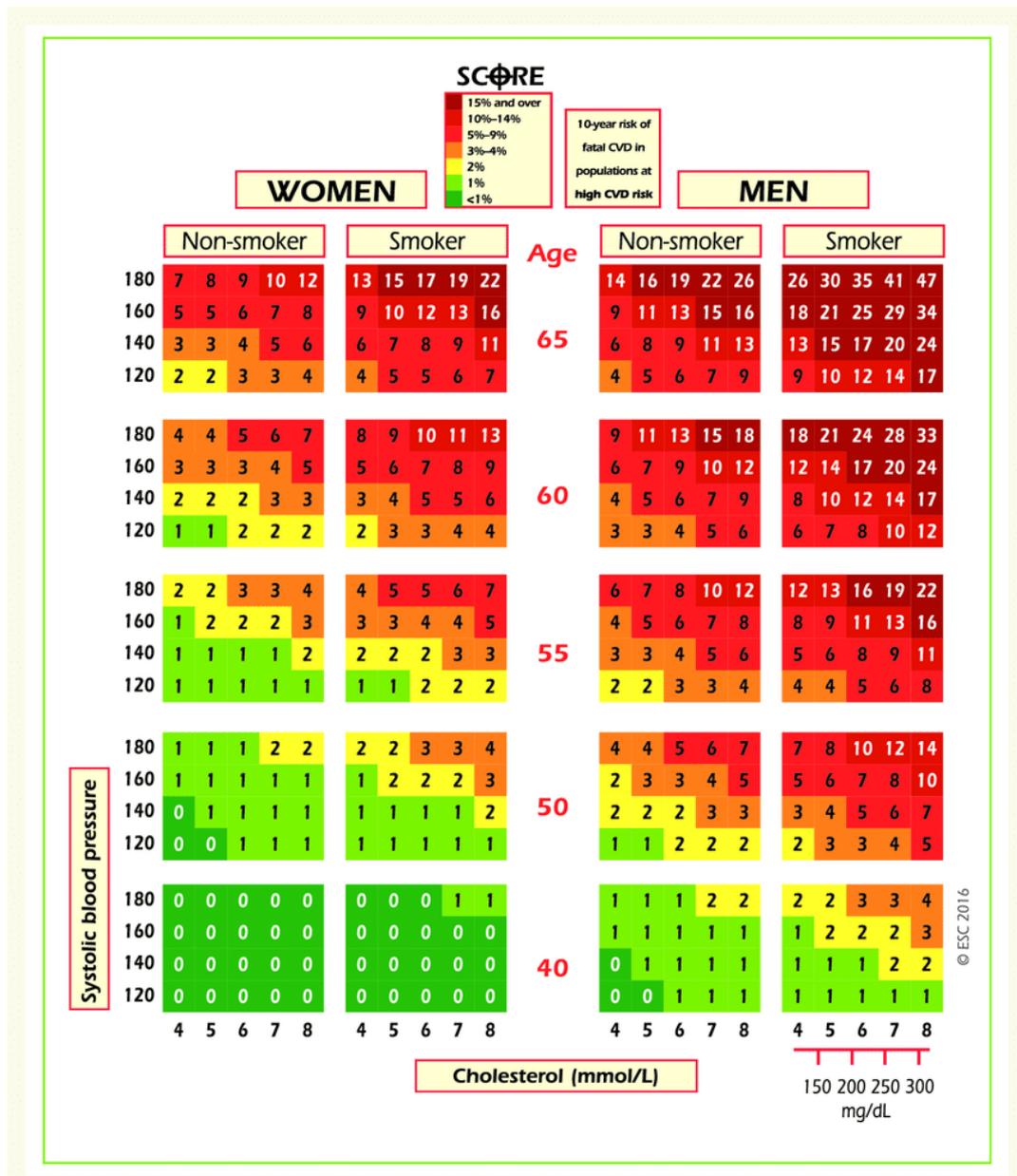
- l'età, in relazione lineare diretta (ovvero ad un aumento di questa si correla un aumento del rischio);

- le alterazioni genetiche correlate alle cause di ipertensione secondaria, frequentemente interessanti gli enzimi coinvolti nella sintesi dei mineralcorticoidi o dei corticosteroidi (ad esempio l'aldosterone sintetasi o la 17 alfa idrossilasi);
- lo studio della familiarità per eventi cardio e cerebrovascolari, nonché per l'insorgenza di ipertensione arteriosa precoce;
- il fumo di sigaretta;
- l'obesità e i livelli di colesterolo totale, LDL (questi ultimi due in correlazione lineare positiva al rischio CV), e HDL (in correlazione lineare negativa con il CVB risk);
- stile di vita sedentario, mentre un'attività fisica moderata ma costante si dimostra essere non solo elemento di prevenzione ma anche terapeutico;
- menopausa precoce;
- livelli di acido urico elevati;
- diabete, soprattutto se nell'ambito di una sindrome metabolica, in correlazione con il precedentemente visto fattore di rischio colesterolemico;
- fattori psicosociali e sociodemografici;
- morbilità cardiache e cerebrali concomitanti quali sindromi coronariche acute, fibrillazione atriale, eventi ischemici cerebrali transitori o ictus, emorragie cerebrali, scompensi cardiaci e malattie vascolari periferiche [1].

E' proprio tra questi che troviamo gli elementi utilizzati per lo SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), come visibile in figura 1, creando così un valido strumento

valutativo per l'integrazione di dati anamnestici, clinici e di laboratorio per la definizione della mortalità a 10 anni di un individuo [1].

Figura 1



Tuttavia il clinico non può esimersi dal considerare altri elementi non compresi tra i citati, e che sono segni correlati al cosiddetto 'asymptomatic HMOD', ovvero ai danni multi organo associati all' ipertensione nel contesto di una clinica asintomatica, senza i quali rischierebbe altrimenti di sottostimare gli effetti negativi della PA sull' organismo del paziente in esame, rimandando l' intervento terapeutico nonostante i benefici che si potrebbero ottenere iniziando la ricerca di un controllo ottimale; questi sono:

- segni di ipertrofia ventricolare sinistra ecografici ed elettrocardiografici (Indice di Sokolow-Lyon);
- segni di compromissione periferica vasale quali retinopatia avanzata (con emorragie o essudati e papilledema), Ankle-brachial index < 0.9 , PWV(pulse wave velocity) carotide-femorale > 10m/s; e segni di interessamento renale quali Microalbuminuria e Insufficienza renale cronica[1].

1.4 Epidemiologia

La prevalenza di questa entità clinica ci mostra come essa sia una delle condizioni globalmente più diffuse e a ragion dei rischi a cui si correla, come sia stato naturale il concentrarsi da parte della società medico-scientifiche e delle case farmaceutiche su tale problema. A livello globale è stimata interessare il 30-45% della popolazione, con scarse differenze tra i paesi ad alto medio e basso sviluppo, e con punte che superano il 60% se si prendono in considerazione solo gli over65 [3].

In particolare in Italia vediamo una prevalenza simile tra i due sessi al Centro, con un 29% nelle donne e un 31% negli uomini; e al Sud e Isole che mostrano un 33% negli uomini e un 34% nelle donne. È al Nord, con differenze tra Est e Ovest, che si crea un certo divario in chi l'ipertensione colpisce, rivelandoci: per il Nord-Est una prevalenza del 37% negli uomini e del 29% nelle donne, e al Nord-Ovest del 33% negli uomini e sempre 29% nelle donne [5].

Altre differenze legate al sesso e alla Regione di appartenenza sono quelle che si evidenziano nello studio del 2002 del Gruppo di ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare, che ci mostra come "la proporzione degli ipertesi trattati è più elevata al Sud (63%) e più bassa al Nord-Ovest (49%) e al Nord-Est (51%). La proporzione degli uomini ipertesi trattati in modo adeguato varia dal 24% al Nord-Est e al Nord-Ovest, al 33% al Centro e al 29% al Sud; leggermente migliore la situazione fra le donne, 36% al Nord-Ovest, 40% al Nord-Est, 46% al Centro e 37% al Sud. Rimane elevata in tutte le aree la proporzione di uomini ipertesi non trattati: 56% al Nord-Ovest, 55% al Nord-Est, 47% al Centro e 45% al Sud; le corrispondenti proporzioni nelle donne sono 40%, 40%, 31% e 27%" [4].

Questo studio sul nostro territorio evidenzia come siamo ancora lontani dal target assiomatico del 100% di trattati in modo adeguato, premendo in tal senso sull'ottimizzazione dei metodi diagnostico-terapeutici utili a tal fine.

1.5 Fisiopatologia

La regolazione della pressione arteriosa vede il coordinarsi di diverse strutture e implicazioni dietetiche che vanno ad agire sulla volemia extracellulare dell'organismo e sulla compliance dei vasi, ovvero sulle resistenze periferiche.

Fattore indipendente dalle capacità dell'organismo è l'introito di sale nella dieta, che per azione osmotica diretta aumenta la quantità di liquidi nelle arterie, e che, se aumentato, porta a un incremento delle resistenze periferiche; a questo possono contribuire i sistemi di regolazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), una ridotta massa renale o somministrazioni esogene di mineralcorticoidi, come visto nello studio di Bianchi et al. studio nel quale gli effetti di queste alterazioni vengono studiate nel topo e nel cane [6].

A contribuire alla patogenesi dell'ipertensione arteriosa sembra essere implicato, come visto da Contreras et al. nel 2000, il coinvolgimento dell'endotelio vasale, il quale assieme alla pressione e alla concentrazione di LDL nel sangue è anche legato a quelle che sono le complicanze d'organo e ateromasiche su cui si cerca di fare prevenzione con la terapia antiipertensiva e ipocolesterolemizzante. E' infatti un circolo vizioso quello che si crea tra le alterazioni nel rilascio di sostanze vasodilatanti e vasocostrittive dovute a una disfunzione delle cellule endoteliali, e il danno alle stesse, mediato da un aumento della pressione [7].

Altro fattore regolante la PA è il sistema nervoso autonomo (SNA), legato sia e riflessi barocettoriali utili all'intervento sul breve termine, che ai sistemi ormonali

mineralcorticoidi necessari al bilancio dei liquidi e dei sali. E' in particolare il sistema nervoso simpatico (SNS) che potrebbe avere un ruolo nella patogenesi dell'ipertensione essenziale [8,13], e che sembra aumentare la prevalenza di questa condizione negli adulti sotto i 40 anni [9]. Il sistema nervoso simpatico, tramite la noradrenalina si coordina con il sistema renina –angiotensina, infatti un aumento di questo neurotrasmettitore porta a:

1) aumentata sintesi di renina;

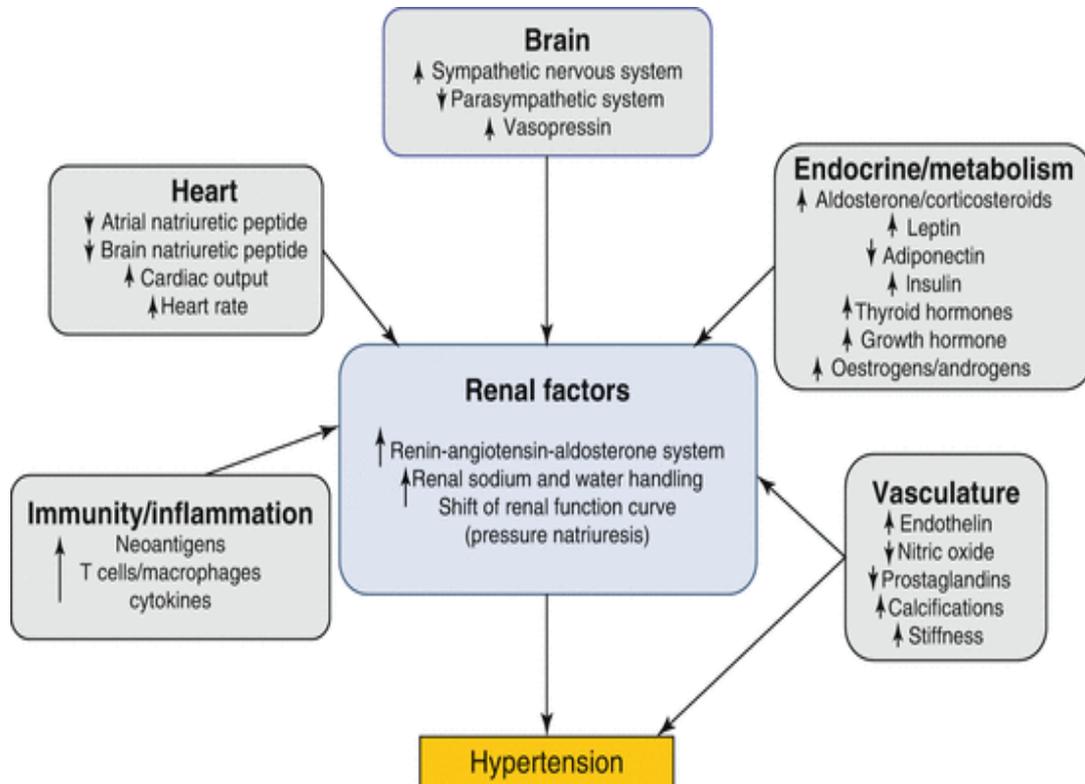
2) aumento del riassorbimento di sodio da parte delle cellule tubulari;

3) vasocostrizione dell'arteriola renale afferente con conseguente diminuzione del filtrato glomerulare [10,13].

Come invece osservato nello studio di Brooks e colleghi[12] l'ostruzione notturna delle vie aeree nel cane, mimante la patologia dell' uomo nota come ' apnea ostruttiva del sonno', era sufficiente a far alzare i livelli di pressione sanguigna, confermando un nesso causale alle associazioni cliniche osservate tra la patologia umana di cui sopra e l' ipertensione arteriosa[1], e quindi chiarendo ulteriormente le dinamiche in atto nella patogenesi di quest' ultima all' interno del quadro noto come 'sindrome metabolica'.

Infine sono stati visti come implicati fattori ormonali legati alla regolazione del metabolismo energetico quali leptina adiponeptina e insulina, rendendo per cui conto dell'aumento della prevalenza di ipertensione arteriosa nelle popolazioni obese, e fattori legati al sistema immunitario, in particolare attraverso il complemento, che potrebbe avere anche un importante ruolo patogenetico nell' insorgenza di ipertensione maligna renale [11] (figura2).

Figura 2



1.6 Danno d' organo

Evidenziato dalle '2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension' è la relazione con patologie interessanti: sistema cardiovascolare, retina, sistema renale, apparato cerebrale [1]. Questa è prevalentemente mediata dai cambiamenti a livello vascolare di irrigidimento delle pareti e di sinergia dannosa con le altre componenti patogenetiche della disfunzione endoteliale [1,14].

Il cuore vede aumentate le possibilità di ipertrofia ventricolare sinistra, dilatazione atriale sinistra, aritmie (in particolare fibrillazione atriale), e scompenso cardiaco che sia esso a conservata o ridotta frazione di eiezione. Segni riscontrabili ecocardiografici transtoracici ed elettrocardiografici (Indice di Sokolow-Lyon), sono utili strumenti del clinico per sospettare questo coinvolgimento [1].

A livello dei grandi vasi si possono riscontrare segni di irrigidimento di parete, utilizzando un'indagine di pulse wave velocity (PWV) carotido-femorale, o di ispessimento carotideo a livello della tonaca intima e della tonaca media, visibile all' esame ecografico, così come l' interessamento periferico degli arti inferiori calcolando l' ankle-brachial index [1].

La patologia ipertensiva, assieme al diabete (e sinergica con esso), rimane uno dei più importanti fattori di rischio per l'insorgenza di un'insufficienza renale cronica. Dati laboratoristici utili come elementi diagnostici di danno d' organo a carico di questo apparato e predittori, al loro incremento, di aumentato rischio cardiovascolare, sono i livelli sierici di creatinina, i livelli di filtrato glomerulare, quelli di microalbuminuria, e il calcolo del rapporto creatinina-albumina (ACR), che può essere fatto su un qualsiasi spot di urine, preferibilmente al mattino [1].

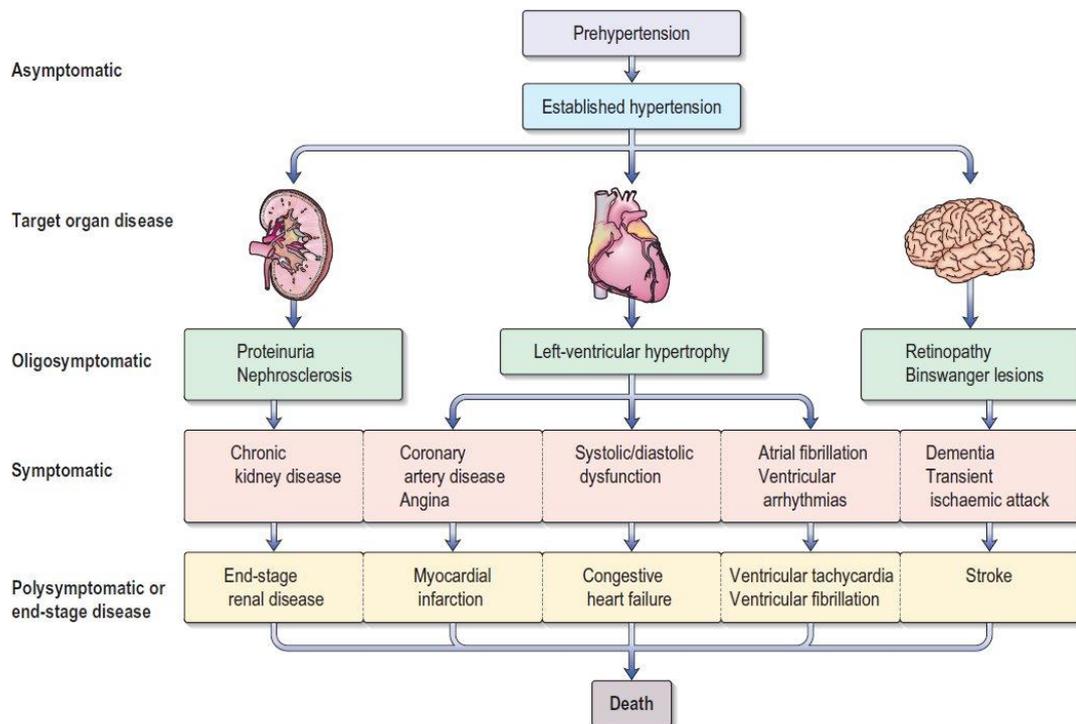
Ben documentata è l'associazione con la retinopatia visibile all' esame del fundus oculi. Questa procedura è da prendere in esame con pazienti ipertesi di grado 2 o 3 e in pazienti diabetici, in quanto microaneurismi, emorragie retiniche, essudati cotonosi, e papilledema, sono elementi altamente predittivi di mortalità [15].

La patologia ipertensiva è correlata all' aumento di incidenza di eventi causanti danni cerebrali, quali attacchi ischemici transitori (TIA), ictus ischemici o emorragici, e di demenza di tipo vascolare [1,16]. Una risonanza magnetica nucleare dovrebbe essere

proposta a tutti quei pazienti che mostrano declino cognitivo, disturbi neurologici e in particolare perdite di memoria, alla ricerca di segni quali microemorragie, atrofia corticale, microinfarti ischemici ed iperintensità della sostanza bianca, considerando questi ultimi due come altamente associati ad incrementato rischio di ictus e declino cognitivo dovuti a una demenza vascolare e degenerativa [16-20].

L' insieme di questi coinvolgimenti rende conto di un'aumentata mortalità nel paziente iperteso rispetto al normoteso, avendo complicanze anche fatali come mostrato in figura 3.

Figura 3



Range of hypertensive cardiovascular disease from prehypertension to target-organ damage and end-stage disease. From Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* 2007; 370: 591-603, with permission from Elsevier.

1.7 Eziologia

Nonostante si parli di una patologia diffusa e cronica, ancora siamo lontani dal comprendere a pieno l'eziologia dell'ipertensione arteriosa, che rimane comunque una malattia ad origine multifattoriale, e ciò porta ad una macroclassificazione dividente tale condizione in due categorie: 'primaria' o 'idiopatica' o 'essenziale', riguardante il 95% dei casi, dove non si trova una spiegazione precisa al rialzo pressorio e si rimanda tale ad un'ipotizzabile malfunzionamento dei meccanismi di controllo della pressione coinvolti nei meccanismi fisiopatologici (vedi capitolo 1.5); e 'secondaria', riguardante il 5% dei casi, quando invece si trova una causa organica precisa[21].

Le cause genetiche facenti parte del 5% di casi di ipertensione secondaria, mostrano mutazioni di singoli geni che possano spiegare l'origine di tale patologia, come nel caso della sindrome di Liddle, dell'iperaldosteronismo glucocorticoide-sensibile, ed altri, riunendo queste condizioni sotto il gruppo delle 'ipertensioni monogeniche', e aprendo la possibilità di un trattamento specifico [22-24]. Altre cause genetiche rare possono essere forme di feocromocitoma o paraganglioma ereditario [25-28].

Forme frequenti di ipertensione secondaria sono quelle acquisite inerenti il sistema endocrino quali: feocromocitoma, iperaldosteronismo o Sindrome di Cushing, patologie inducenti un ipertiroidismo, e altre forme più rare [1].

Infine frequenti sono anche le patologie o condizioni interessanti il rene e quelle inducenti apnee ostruttive notturne, come discusso nel capitolo 1.5 [1,6,12], e l'uso di sostanze capaci di alzare i valori di PA [1].

1.8 Diagnosi

Il primo passo di un'indagine diagnostica è quello di indagare la storia anamnestica del paziente, valutando lo stile di vita, i fattori di rischio associati, farmaci assunti e allergie note, le familiarità con malattie di nostro interesse e le patologie prossime e remote dell'individuo in questione, facendoci guidare dagli elementi eziopatogenetici a noi noti. In seguito con l'esame obiettivo dovremo accertare i valori della pressione, attraverso la misurazione d'ufficio (OBPM) svolta dal clinico che potrà infatti confermare la presenza o l'assenza di ipertensione arteriosa, e nel caso presente classificarla in uno dei fenotipi di cui al capitolo 1.2, procedendo con l'esame generale e strumentale del paziente volto a rilevare elementi di spicco utili sia nella valutazione di fattori di rischio cardiovascolare e segni associati a danni d'organo (capitolo 1.6), che all'eventuale sospetto di un'eziologia secondaria.

Così facendo avremmo tutti gli elementi necessari per impostare lo SCORE (Systemic COronary Risk Evaluation), tuttavia, se il medico dovesse ritenerlo necessario, ci sono indagini approfondite di secondo livello, di tipo laboratoristico e strumentale, da utilizzare per assestare la stratificazione del rischio, dei danni asintomatici, e di profili particolari di comportamento della pressione arteriosa quali forme mascherate di ipertensione o effetti 'camice bianco' [1].

E' utile strumento per il delineamento di un profilo pressorio preciso quella che viene definita misurazione 'out-of-office' ovvero al di fuori dello studio medico. Questa può avvenire secondo due modalità:

1) la misurazione a casa (HBPM), ripetuta, da parte del paziente, che è tenuto a riportare i dati con l'ora su un diario da presentare al suo medico;

2) la misurazione ambulatoriale delle 24 ore (ABPM), nella quale si usa un bracciale in grado di rilevare la pressione arteriosa più volte nell'arco di una giornata, che fornisce dettagli importanti del comportamento della PA durante sia il periodo diurno che quello notturno [1,29,30].

Grazie proprio a quest'ultima tecnica, che è un predittore di HMOD più potente rispetto alla misurazione d'ufficio, possiamo scoprire nuovi elementi importanti: l'effetto camice bianco, il mascheramento, e il dipping notturno.

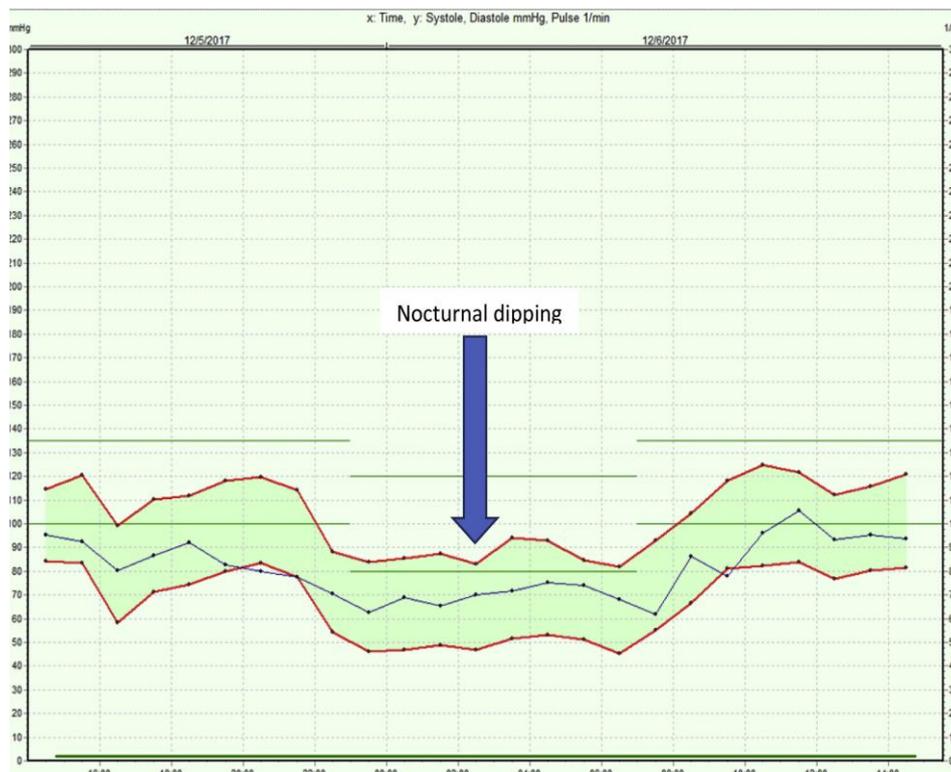
Il 'camice bianco' è quell'effetto, di probabile natura psicologica, per cui un paziente presenta valori di pressione più alti, e patologici, in presenza di un medico, rispetto a valori normotensivi a casa, potendo indurre in un falso positivo con la misurazione d'ufficio, e che è presente fino a un 30-40% dei casi (più del 50% nelle persone dall'età >80 anni).

Il 'mascheramento' invece è il suo opposto, presente fino a un 15% dei casi, e mostra valori "normali" durante la rilevazione clinica, e patologici in quella ambulatoriale, potendo dare dei falsi negativi e rendere conto di un'ipertensione mascherata non controllata anche se con terapia [1,31,32,33,34,35,36].

Il "dipping" è un termine che si riferisce al comportamento fisiologico di discesa dei valori pressori durante la notte (figura 4), e a cui si è dato un valore di cut-off del 10% per differenziare i profili "dippers" (discesa maggiore o uguale del 10% dei valori pressori durante la notte), non associati ad aumentato rischio cardiovascolare, e i "non dippers"

(calo minore del 10%), associati ad aumentato CV risk[0]. La mancata discesa notturna della PA vede una patogenesi multifattoriale, ed è maggiormente documentata in pazienti con: ipertensione secondaria, ipertensione essenziale grave o refrattaria, pre-eclampsia, insufficienza renale cronica, diabete di tipo 1 e 2, sindrome delle apnee notturne, e disfunzione autonoma[42]. Il profilo "non dipper" è elemento prognostico negativo, sia per il rischio cardiovascolare che non, essendo legato ad una maggiore incidenza di ipertrofia ventricolare sinistra, irrigidimento arterioso periferico, di malattia cardiovascolare soprattutto se nel contesto di un profilo dislipidemico, e di calcificazione coronarica nei pazienti con insufficienza renale cronica non dializzati[37,38,39,40]. Se si scopre addirittura un'inversione del dipping notturno, con valori più alti che di giorno, i rischi di una malattia coronarica stabile e di peggioramento della prognosi cardiovascolare sono ancora più alti che nei "semplici" 'non-dippers'[41].

Figura 4



1.9 Terapia e mancato controllo

Abbiamo due modi per ottenere un abbassamento della pressione arteriosa: agendo sullo stile di vita del paziente o attraverso la prescrizione di farmaci, la quale secondo le linee guida europee del 2018 per la gestione dell'ipertensione arteriosa, ha dimostrato un abbassamento del rischio cardiovascolare e della mortalità a partire dal grado 1 con CV risk associato basso-medio, se il paziente viene portato al di sotto dei valori target di 140 mmHg di PAS e 90mmHg di PAD [1].

Gli effetti benefici di una regolazione dello stile di vita hanno dimostrato avere effetti sulla riduzione dei valori di PA, quindi del rischio cardiovascolare e della mortalità, potendo anche rimandare l'intervento farmacologico in quei pazienti con ipertensione di grado 1, se in assenza di un CV risk alto o segni di danno d'organo ipertensione-mediato [1].

Non direttamente associato alla riduzione dei valori di PA è la cessazione del fumo, che però importante per la prevenzione di malattie cardiovascolari assieme al controllo pressorio [1].

Immaneabile presidio dietetico è la restrizione del sale nella dieta, è infatti dimostrato come un suo aumentato consumo alzi i livelli di PA e come invece la sua limitazione ne comporti l'abbassamento, soprattutto in pazienti di colore, anziani, diabetici, con sindrome metabolica, o con insufficienza renale cronica [43-45].

Altri interventi dietetici possono essere di beneficio al paziente iperteso, in particolare un buon apporto di frutta e verdura, così come una moderazione nel consumo di alcol,

bevande zuccherate e acidi grassi saturi [0]; questi principi sembrano in particolar modo rispettati nella dieta mediterranea, la quale si è visto attraverso diverse metanalisi essere associata ad una riduzione del CV risk e della mortalità da tutte le cause [46-49], e nella DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), una dieta messa a punto per cercare di abbassare i livelli di PA[50].

Questi accorgimenti sono direttamente collegati con un altro fattore di prevenzione e trattamento importante per questa patologia: la perdita di peso. Si è infatti visto come un aumento di 4,5 Kg di peso corporeo sia direttamente correlato ad un rialzo di 4 mmHg e come la situazione opposta veda una riduzione dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica nel caso di abbassamento del peso [51,52]. Inoltre, il mantenimento di una riduzione di almeno 1 Kg/m² vede la diminuzione di incidenza di ipertensione non controllata dalla terapia farmacologica nei pazienti sovrappeso e obesi [53].

Infine ultimo cambiamento di stile di vita importante è l'esecuzione di esercizio fisico dinamico, aerobico, moderato-intenso, di almeno mezz' ora per cinque-sette volte la settimana [1]. Questo oltre ad avere un ' effetto diretto sui valori pressori, è fattore benefico sinergico con le modifiche dietetiche, e insieme ad esse è il più importante elemento incidente la variazione del peso corporeo, e si è anche visto migliorare il dipping notturno in pazienti con malattia coronarica, con risultati anche migliori rispetto la loro usuale terapia farmacologica [54].

Ad oggi, secondo diverse metanalisi, rimangono confermate cinque classi di farmaci come più adatti ad una terapia anti-ipertensiva, in quanto riducono l'incidenza di eventi cardiovascolari e la mortalità, e questi sono: diuretici tiazidici o tiazidico-simili, ACE inibitori, sartani, calcio antagonisti e beta bloccanti [1].

Gli ACE inibitori e i sartani agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone; essi si sono dimostrati più efficaci degli altri nel prevenire l'end stage di insufficienza renale cronica (sia nei diabetici che non) [56], ma sono controindicati in caso di iperpotassemia, gravidanza, stenosi bilaterale delle arterie renali, e edema angioneurotico solo per quanto riguarda gli ACE inibitori [1]; i sartani in particolar modo sono associati ad una maggiore aderenza terapeutica per via della minor incidenza di effetti collaterali fastidiosi per il paziente [55,58].

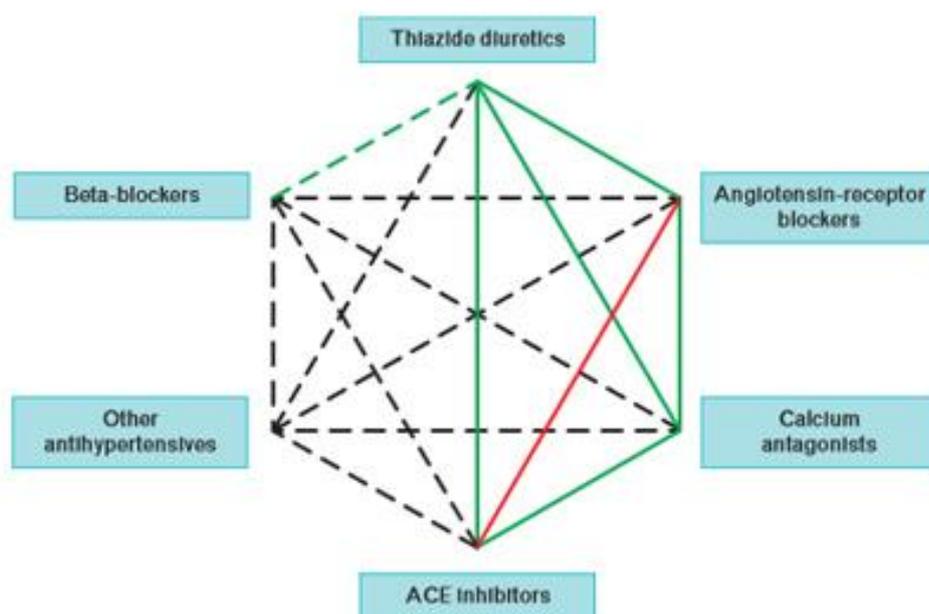
I calcio antagonisti sembrano ridurre l'incidenza di ictus in una percentuale maggiore di un predetto basatosi sull'abbassamento della pressione, e sono più efficaci dei betabloccanti nel prevenire l'aterosclerosi carotidea e nel ridurre la proteinuria e l'ipertrofia ventricolare sinistra [57]; tuttavia restano controindicati i calcio antagonisti non-diidropiridinici in caso di blocco atrioventricolare o senoatriale di alto grado, bradicardia, e disfunzione ventricolare sinistra con una frazione di eiezione minore del 40%[1].

I diuretici indicati sono di tipo tiazidico o tiazidico-simile (es. indapamide, clortalidone), i quali restano la miglior prevenzione farmacologica nell'iperteso di scompenso cardiaco [59], sono assolutamente controindicati in caso di gotta [1], e vedono tra i loro effetti indesiderati più comuni l'ipopotassiemia e la slatentizzazione di intolleranza al glucosio o diabete, entrambi riducibili con l'associazione ad un diuretico risparmiatore di potassio[60-63]; inoltre sono poco efficaci in pazienti con filtrato glomerulare (GFR) minore di 45 mL/min e inefficaci in pazienti con GFR minore di 30 mL/min, potendo però in questi casi essere sostituiti da diuretici dell'ansa come la furosemide [1].

I betabloccanti sono invece una classe che si rivela particolarmente utile in alcune circostanze, quali l'angina sintomatica, per il controllo della frequenza cardiaca, post-infarto, nello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e come alternativa ai farmaci agenti sul RAS per le donne che progettano una gravidanza o in età fertile, ma che vedono come controindicazione assoluta i blocchi senoatriali o atrioventricolari di alto grado, la bradicardia, l'asma, e che possono slentizzare anch'essi un diabete, specialmente se associati ai diuretici[1].

Altre classi studiate, meno utilizzate per via della più alta incidenza di effetti avversi, sono gli alfa bloccanti, gli agonisti del recettore alfa2 (es. clonidina) e gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRAs), utili come opzioni aggiuntive nei casi di difficile controllo. Le combinazioni utilizzabili riguardano tutte le 5 classi principali di cui sopra, tranne per l'associazione degli ACE inibitori e degli ARBs in quanto agiscono sullo stesso sistema (figura 5) [1].

Figura 5



La strategia per iniziare una terapia anti-ipertensiva cambia a seconda del fenotipo evinto dalla misurazione clinica, cercando di ottenere un controllo della PA con valore target < 130/80mmHg, fino ai 65 anni d'età dove cambiano gli obiettivi pressori (tabella 2). In pazienti con grado 1 e CV risk medio-basso si consiglia prima di iniziare ad apportare modifiche nello stile di vita del paziente (lifestyle changes), per almeno 6 mesi, e di rivalutare il quadro clinico osservandone i benefici, prima cioè di iniziare quello che è in genere un trattamento a vita. Nei pazienti con rischio cardiovascolare elevato o con almeno un grado 2 di ipertensione, si consiglia invece l'introduzione contemporanea di una terapia farmacologica e di modifiche dello stile di vita [figura 6].

E' in genere d'uso l'inizio di un trattamento medico con una monoterapia a basse dosi, soprattutto negli anziani [1], o con un'associazione di due farmaci, sempre a basse dosi, che si è visto mostrare una maggiore capacità di abbassamento della PA con però una minore incidenza di ipotensione iatrogena, effetto che influenza l'aderenza terapeutica diminuendo i casi di ipertensione non controllata, anche nei casi di ipertensione di grado 1 [64-66].

L'uso di una corretta strategia può comunque non bastare ad ottenere un buon controllo, rivelando un'entità nosologica che vede una prevalenza del 5-30% a seconda degli studi: l'ipertensione resistente. Questa è definita da valori > di 140/90 mmHg nonostante le misure messe in atto, che devono comprendere lifestyle changes ed una triplice terapia a dosi ottimali con almeno un diuretico, un calcio antagonista, e un farmaco agente sul RAS, confermata dalle misurazioni fuori ufficio (ABPM o HBPM) e con aderenza alla terapia, una volta escluse le cause secondarie e la 'pseudoresistenza', ovvero un mancato controllo dovuto a: misurazioni tecnicamente inadatte, mancata

aderenza, effetto camice bianco, mascheramento, calcificazione importante dell'arteria brachiale, o inerzia clinica [1,67]. In questi casi è raccomandato l'aggiunta di spironolattone a basse dosi (25-50mg/die) o degli altri farmaci anti-ipertensivi disponibili per le associazioni [1]. Se quest'ultimo accorgimento non dovesse portare i benefici sperati esistono approcci device mediati: la stimolazione del riflesso carotideo, attraverso un generatore di impulsi esterno o impiantabile, per la quale gli effetti di abbassamento della PA son dimostrati, ma mancano ancora gli studi sull'efficacia e la sicurezza a lungo termine; la denervazione simpatica renale, possibile meccanismo patogenetica a carico dell'ipertensione resistente, attraverso l'uso di radiofrequenze, ultrasuoni, o neurotossine, che però ha dato risultati contrastanti nei vari studi; la creazione di una fistola arterovenosa iliaca centrale, che ha dato risultati positivi stabili nei 6 mesi successivi all'intervento; ablazione eco-guidata del glomo carotideo, ancora in studio [1,68].

Tabella 2

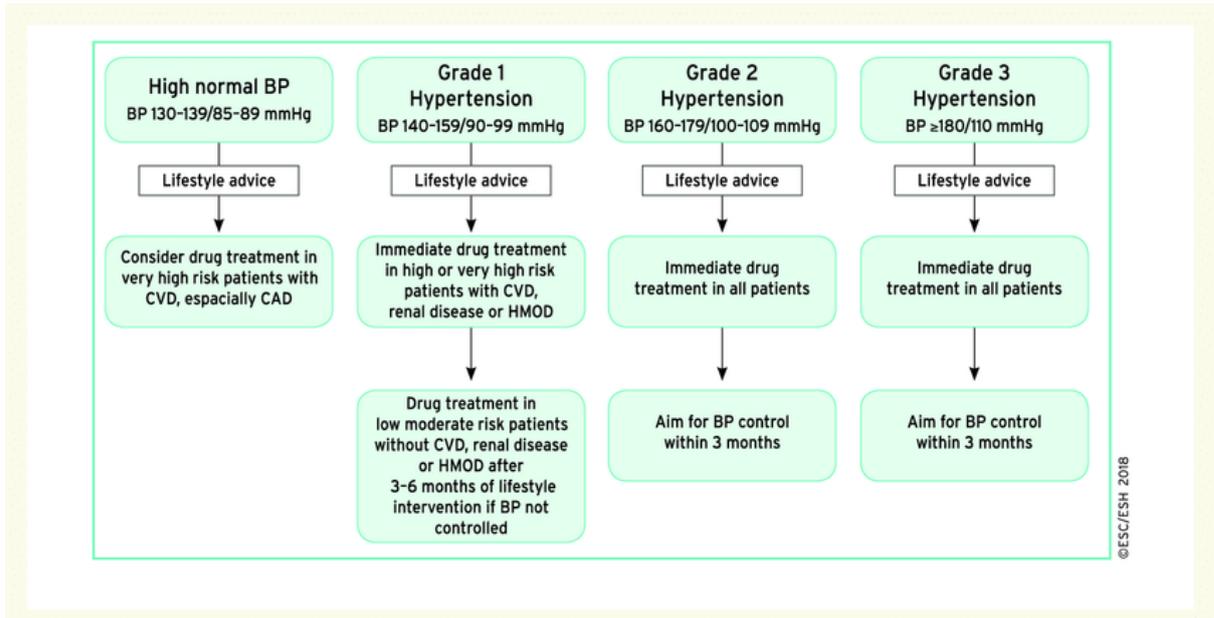
Age group	Office SBP treatment target ranges (mmHg)					Office DBP treatment target range (mmHg)
	Hypertension	+ Diabetes	+ CKD	+ CAD	+ Stroke ^a /TIA	
18 - 65 years	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	Target to <140 to 130 if tolerated	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	70-79
65 - 79 years ^b	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	70-79
≥80 years ^b	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	70-79
Office DBP treatment target range (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

CAD = coronary artery disease; CKD = chronic kidney disease (includes diabetic and non-diabetic CKD); DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure; TIA = transient ischaemic attack.

^aRefers to patients with previous stroke and does not refer to blood pressure targets immediately after acute stroke.

^bTreatment decisions and blood pressure targets may need to be modified in older patients who are frail and independent.

Figura 6



2. Monitoraggio nelle 24h

2.1 Terminologia e abbreviazioni

PA= Pressione Arteriosa

PAS= Pressione Arteriosa Sistolica

PAD= Pressione Arteriosa Diastolica

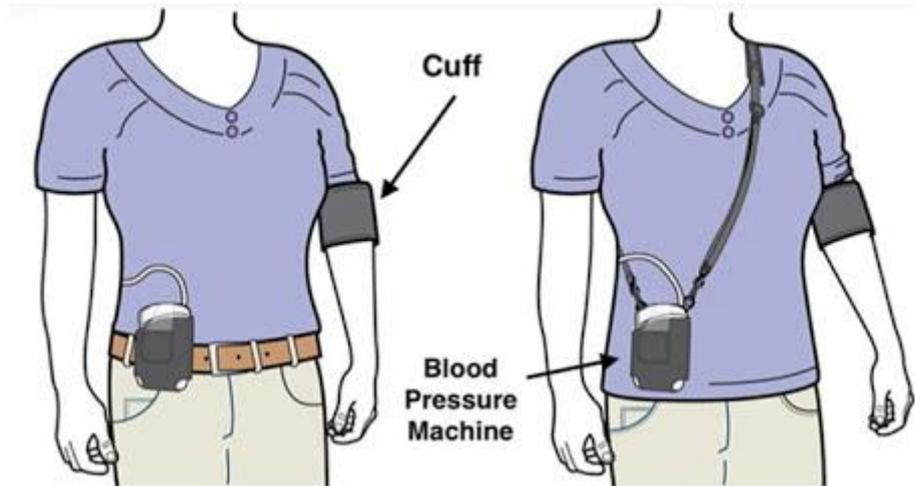
ABPM= Monitoraggio Ambulatoriale della Pressione Arteriosa

HBPM= Monitoraggio Domiciliare della Pressione Arteriosa

OBPM= Monitoraggio Clinico della Pressione Arteriosa

2.2 Definizione

Il monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore (ABPM) è una tecnica oscillometrica di misurazione della pressione arteriosa che prevede l'uso di un monitor automatizzato capace di registrare i valori pressori tramite un bracciale ad esso collegato, avvolto attorno il braccio del paziente. La macchina, legata in genere a una cintura, regola tale bracciale affinché si gonfi, fino a che sgonfiandosi non compaiano delle oscillazioni che si interrompono al diminuire della pressione in bracciale, e che denotano al punto di massima oscillazione il valore medio della PA arteriosa. Il target per un numero adeguato di dati è di almeno il 70% di misurazioni riuscite, distribuite nella giornata, a intervalli di 15-30 minuti, e cioè comprendenti il periodo diurno e quello notturno [1,69,70,29].



Con l'uso di questa tecnica cambiano anche i valori con i quali poter definire l'ipertensione arteriosa. Per tale diagnosi si vanno a vedere i valori medi durante le 24 ore, il periodo diurno o comunque in cui il paziente è sveglio, e il periodo notturno o quando il paziente dorme, potendo definirli patologici se maggiori o uguali di 130/80, 135/85, 120/70 rispettivamente [1,70].

Indicazioni assolute sono l'individuazione di: ipertensione da camice bianco nei non trattati e falsi positivi di ipertensione resistente nei trattati; ipertensione mascherata nei non trattati, e diagnosi di ipertensione resistente mascherata nei trattati; pattern particolari della pressione arteriosa quali episodi ipotensivi post-prandiali, ipertensione notturna, ipertensione diurna, valutazione del dipping. Indicazioni allargate possono essere valutazioni: del picco pressorio al risveglio; della possibile ipertensione in bambini e adolescenti, anziani, donne incinta, pazienti ad alto rischio cardiovascolare, o di origine endocrina; valutazione del profilo pressorio in pazienti con malattia di Parkinson; identificazione di ipotensioni ambulatoriali [70].

Casi di difficile attuazione di questa tecnica sono invece: l'uso in pazienti obesi vede possibile l'interruzione dell'esame per apertura del bracciale, nel qual caso si può provare con un sostituto di quest'ultimo a forma conica, o con l'applicazione dello stesso all'avambraccio con l'accortezza, di difficile mantenimento, da parte del paziente di tenere il polso all'altezza del cuore per tutto l'intervallo di tempo richiesto; in pazienti con fibrillazione atriale, visto il variare dei valori a seconda del riempimento ventricolare e del grado di asinergia delle cellule muscolari cardiache, dovuta alle scariche di centri ectopici multipli di aree di rientro; in adolescenti e bambini per i quali è difficile la validazione di valori patologici di riferimento che si basino su indici di morbilità e mortalità [70].

Una presentazione e analisi software mediata dei dati deve presentare: il periodo di svolgimento, la percentuale e il numero di misurazioni riuscite, i valori medi del periodo delle 24 ore, di quello diurno e di quello notturno, ognuno accompagnato dal valore medio di frequenza cardiaca, un grafico cartesiano avente come variabili la pressione e le ore del giorno (partendo dall'ora in cui viene messo) che riporti i valori misurati e i valori normali di riferimento, così come la finestra utile per definire l'effetto camice bianco [70].

2.3 Confronto con altri metodi di rilevazione della pressione arteriosa

I metodi di misurazione della PA sono classicamente divisi in due categorie: quelli di ufficio o clinici (OBPM), ovvero nell'ambito dello studio medico, e quelli fuori dall'ufficio, ovvero il monitoraggio ambulatoriale (ABPM), come appena visto, e quello domiciliare (HBPM), che prevede invece la compilazione da parte del paziente di un diario coi valori da esso registrati (in genere mediante macchinari digitali). Queste diverse tecniche hanno dato luogo a diversi valori di riferimento da utilizzare, e quelli delle tecniche out-of-office vedono la comparazione all'equivalente clinico della PA considerata patologica quando misurata dal medico, come si vede in tabella 3.

Tabella 3

Category	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)
Office BP ^a	≥140	and/or	≥90
Ambulatory BP			
Daytime (or awake) mean	≥135	and/or	≥85
Night-time (or asleep) mean	≥120	and/or	≥70
24 h mean	≥130	and/or	≥80
Home BP mean	≥135	and/or	≥85

BP = blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure.

^aRefers to conventional office BP rather than unattended office BP.

Lo studio di questa tecnica diagnostica ha permesso la comparazione col metodo "classico" di misurazione della PA, ovvero la OBPM. Gli studi dimostrano come la ABPM sia maggiormente predittiva di segni di HMOD e come il valore medio della PA nelle 24 ore abbia una relazione più stretta della misurazione clinica con eventi di morbilità e

fatali, così come sia un predittore più sensibile di rischio di eventi cardiovascolari quali sindromi coronariche e ictus [71-77] e di mortalità cardiovascolare da tutte le cause [82], e che i valori di pressione arteriosa sistolica notturni e nelle 24 ore siano anch'essi maggiormente associati, al pari dell'equivalente clinico, alla previsione di eventi avversi cardiovascolari in ipertesi diabetici [81]; nonostante anche la misurazione data dalla HBPM sia correlata alla capacità di predire un aumentato rischio di incidenza di malattie cardiovascolari e/o mortalità, non sembrano esserci abbastanza studi che la comparino con la rilevazione ambulatoriale, per poter dire quale tecnica sia superiore [80], tuttavia queste non possono essere considerate mutualmente escludenti, ma complementari l'una all'altra, in quanto offrono vantaggi e svantaggi diversi, come sintetizzato in tabella 4, soprattutto legati alla possibilità di eliminare la variabilità della PA da un giorno all'altro nel caso della HBPM, e della capacità di assestare i valori sia per situazioni dinamiche che durante il sonno per la ABPM [1]; inoltre è stato visto come le misurazioni out-of-office siano, secondo i pazienti, più affidabili nel misurare la loro pressione, rispetto alla tecnica eseguita dal medico, potendo quindi avere un ruolo anche nell'aumentare l'aderenza terapeutica degli stessi [79].

Tabella 4

Is HBPM Equivalent to ABPM?

Measurement Method	Ambulatory (ABPM)	Home (HBPM)	Clinic (Office) Measurement
<i>Supervision</i>	+	- / +	+
BP Patterns	Daytime; Nighttime; 24 hr.	Daytime only	In clinic only
<i>BP Variability</i>	<i>24 hr. (intraday); Visit-to-visit</i>	<i>Day-to-day</i>	<i>Visit-to-visit</i>
Prediction of Outcome	Best; nighttime HT crucial	Superior to Clinic BPM	Standard measure
<i>Guidance to Drug treatment</i>	<i>Most complete; 24 hr. control</i>	<i>Limited; better than Clinic BPM</i>	<i>Limited and poor</i>
Improving Compliance	Maybe helpful	Best evidence	Minor influence

O'Brien E et al. J Hypertens. 2013 Sep;31(9):1731-68.

Da un punto di vista di costo-efficacia la ABPM è per molto tempo stata vista come costosa, tuttavia studi più recenti hanno dimostrato come la sua accuratezza diagnostica nei nuovi casi di ipertensione porti ad una riduzione della spesa medica sul lungo periodo [70,83]. L'integrazione nella pratica clinica porta anche a una maggior precisione nella strategia terapeutica, indicando che il monitoraggio pressorio delle 24 ore potrebbe evitare spese, portando a un bilancio positivo nonostante il costo assoluto dell'esame [89].

E' inoltre stato visto come il monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore della pressione arteriosa possa essere uno strumento di stratificazione del CV risk in quanto capace di valutare la variabilità della stessa all'interno del periodo misurato; si è infatti notato come un maggiore valore di questa variabilità sia associato ad un rischio aumentato [84].

Considerando la complementarità delle misurazioni out-of-office, il costo maggiore seppur costo-efficace del monitoraggio ambulatoriale, ma anche la sua maggior sensibilità sulle variazioni circadiane, l'integrazione di queste due metodiche può avvenire secondo uno schema preciso; è infatti nello studio di Peixoto e colleghi [34], che questo problema viene preso in considerazione, proponendo infine una soluzione che tenga conto delle variabili citate, a seconda dei valori riscontrati:

- per valori OBPM > 140/90 mmHg, eseguire HBPM
- per valori HBPM < 125/76 mmHg, continuare a monitorare (o continuare terapia in uso).
- per valori HBPM > 135/85 mmHg, iniziare terapia
- per valori HBPM tra 125/76 e 135/85 mmHg, iniziare ABPM
- per valori ABPM delle 24h medi < 130/80 mmHg, continuare strategia in uso. Se maggiori iniziare o incrementare terapia.

2.4 Il dipping notturno

Per dipping notturno si intende la fisiologica discesa della pressione arteriosa, durante il riposo, convenzionalmente notturno. Con il cut-off del 10% vengono divisi i pazienti in dippers (calo maggiore del 10% dei valori di PA durante il sonno), e non-dippers (calo minore del 10% dei valori di PA durante il sonno). Nonostante il dipping sia variabile da giorno a giorno, e poco riproducibile, i valori di pressione arteriosa notturni si sono

dimostrati più predittivi di outcomes che quelli diurni, e il comportamento non-dipper è stato associato ad un aumentato CV risk[88,89].

Un pattern particolare è quello del "reverse dipping", ovvero l'aumento paradossale dei valori pressori durante il sonno. Sebbene ci siano studi contrastanti sul suo impatto clinico, si supporta il suo ruolo come fattore di rischio per ipertrofia ventricolare sinistra, anomalie carotidee, proteinuria e microalbuminuria; può essere inoltre un buon marker di prognosi avversa cardiovascolare [42].

Secondo una metanalisi di Cuspidi e colleghi [90], c'è una forte associazione tra la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSA) e la diminuzione del dipping notturno. Ciò può supportare l'idea che il valore di dipping sia utilizzabile come marker di questa sindrome, specialmente se associato ad altri fattori di rischio clinici, e come i pazienti con tale riconosciuta sindrome, siano candidabili al monitoraggio pressorio delle 24 ore per il riscontro di ipertensione notturna.

2.5 Ruolo nella definizione di 'camice bianco' e 'mascheramento'

Le misurazioni out-of-office sono entrambe indicate per la diagnosi dell'effetto camice bianco e del mascheramento [70], tuttavia nello studio di Anstey e colleghi viene dimostrato come la misurazione ambulatoriale delle 24 ore sia più sensibile, in uno dei due casi, rispetto alla HBPM, con percentuali di rilevamento di ipertensione mascherata in pazienti clinicamente giudicati come non ipertesi, del 25,8% se ricercata tramite ABPM, e 11,1% se ricercata con HBPM, dimostrando come della percentuale di positività della

misurazione ambulatoriale ci fosse un 8,4% di casi rilevati in comune con la tecnica domiciliare e un 17,4% di casi rilevati esclusivamente dalla ABPM[85].

Questo esame diagnostico permette la definizione di tre entità diverse [70]:

- Ipertensione da camice bianco: ovvero il rilevamento da parte del medico di valori patologici (PA > 140/90 mmHg), incoerenti con i valori della ABPM non patologici (PA media delle 24 h < 130/80 mmHg, PA media periodo vigile < 135/85 mmHg, PA media durante il sonno < 120/70 mmHg);
- Ipertensione mascherata: ovvero il rilevamento da parte del medico di valori non patologici (PA < o = 140/90 mmHg), in pazienti non trattati, incoerenti con i valori della ABPM patologici (PA media delle 24 h > 130/80 mmHg, PA media periodo vigile > 135/85 mmHg, PA media durante il sonno > 120/70 mmHg);
- Ipertensione mascherata non controllata: ovvero il rilevamento da parte del medico di valori non patologici (PA < o = 140/90 mmHg), in pazienti trattati, incoerenti con i valori della ABPM patologici (PA media delle 24 h > o = 130/80 mmHg, PA media periodo vigile > o = 135/85 mmHg, PA media durante il sonno > o = 120/70 mmHg);

La possibilità di falsi positivi o negativi e di mancato controllo terapeutico porta alla necessaria implementazione nella pratica clinica di tale strumento diagnostico, è tuttavia possibile il ricollocamento di classificazione delle entità clinico-patologiche prese in esame, se si riconduce lo stesso esame a distanza di tempo, potendo far variare la diagnosi di un'ipertensione sostenuta, di una da camice bianco o mascherata, e persino di normotensività, in una qualsiasi delle stesse [86].

3. Scopo dello studio sperimentale

L'ipertensione arteriosa è di fatto il principale fattore di rischio al mondo cardiovascolare, è infatti dimostrato come un aumento dei livelli pressori veda un rischio relativo aumentato in termini di morbilità mortalità, rendendo conto della necessità di una classificazione fenotipica, come quella vista al capitolo 1.2, utile ad una stratificazione del rischio [1].

Il monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore, è utile in tal senso, in quanto si dimostra un metodo superiore per predittività e informazioni ottenibili, quali pattern pressori particolari (es. camice bianco, ipertensione mascherata, dipping notturno), e per consentire una raccolta di dati in un ambito dinamico, che può guidare la terapia per la ricerca di un controllo della PA ottimale.

Scopo di questo studio è stato valutare le eventuali differenze diagnostiche con il metodo clinico di rilevazione della pressione arteriosa (OBPM), valutare il comportamento pressorio nella giornata, e di cercare delle correlazione tra la terapia e il controllo della PA tramite la correlazione della stessa con le medie pressorie ottenute tramite ABPM, volendo così dimostrare l' utilità e la necessità di implementare questo strumento nella pratica clinica.

4. Materiali e metodi

Abbiamo preso in esame 191 pazienti (di cui 111 maschi e 80 femmine), afferenti al Centro Ipertensione della Clinica di Medicina d' Urgenza dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova, coordinato dal Professor Pende, Direttore presso la Clinica di Medicina d' Urgenza, dell'Università di Genova; di cui 81 prenotati tramite CUP, e aventi quindi visita precedente al monitoraggio, grazie alla quale abbiamo potuto confrontare questa rilevazione con quella in office. I soggetti avevano un'età compresa tra i 17 e i 91 anni.

Tra i criteri di inclusione nello studio configuravano:

- l'ottenimento dei dati relativi al monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore

Tra i criteri di esclusione configuravano:

- la mancanza dei dati relativi al monitoraggio delle 24 ore
- un numero di misurazioni non valido di un monitoraggio delle 24 ore
- patologie gravi con danno d'organo avanzato (es. epatopatie croniche, cerebropatie, coronaropatie, malati oncologici)

Il monitoraggio della pressione arteriosa ha consentito di ottenere i seguenti dati:

PAS media delle 24 ore

PAD media delle 24 ore

FC media delle 24 ore

DS della PAS delle 24 ore

DS della PAD delle 24 ore

PAS media del periodo diurno

PAD media del periodo diurno

FC media del periodo diurno

DS della PAS del periodo diurno

DS della PAD del periodo diurno

PAS media del periodo notturno

PAD media del periodo notturno

FC media del periodo notturno

DS della PAS del periodo notturno

DS della PAD del periodo notturno

% di caduta dei valori pressori durante il sonno

Il periodo diurno è stato configurato tra le 7:00 e le 23:00, il restante come periodo notturno. Sono state seguite le indicazioni delle Linee Guida riguardanti le modalità per l'esecuzione del monitoraggio, istruendo i pazienti circa l'esame e consegnando loro un foglio informativo aggiuntivo sul quale segnalare eventuali variazioni rispetto alle indicazioni ricevute, e riportare su un diario eventi e possibili sintomi durante l'esame. Tramite il calcolo della % di caduta notturna della pressione arteriosa, è stato possibile suddividere i pazienti in chi aveva comportamento dipper (discesa dei valori della media notturna $> 0 =$ al 10% rispetto alla media diurna), e non dippers (mancato raggiungimento della discesa di cui prima).

Per ogni pazienti sono inoltre stati raccolti i seguenti dati:

- Età
- Sesso
- Terapia ipocolesterolemizzante, considerando statine, ezetimibe, integratori quali riso rosso e berberina
- Terapia anti-ipertensiva, considerando classi di farmaci quali ACE inibitori, sartani, calcio-antagonisti, beta-bloccanti, diuretici, alfa-agonisti, alfa-bloccanti, nitrati.
- Numero di farmaci assunti per la ricerca del controllo pressorio

Dividendo i pazienti a seconda della terapia, o del controllo, o dei valori medi del monitoraggio, è stato possibile confrontare le variabili continue con test t di Student e test di U Mann-Whitney. Le variabili dicotomiche sono state messe a confronto con il test del Chi quadrato o con test esatto di Fisher.

Tutti i valori di p inferiori a 0,05 sono stati considerati significativi.

Sono state studiate le correlazioni tra alcune variabili.

5. Risultati

Per i 191 pazienti sono stati valutati i dati raccolti tramite il monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore, età, sesso e anamnesi farmacologica.

Tabella 1. Caratteristiche dei soggetti per variabili numeriche

Categoria	Media	Deviazione Standard +/-
Età	64,23	14,98
PAS 24h	127,56	13,55
PAD 24h	74,79	10,13
FC 24h	69,47	9,14
PAS day	131,41	12,07
PAD day	78,02	8,73
FC day	72,31	10,3
PAS night	119,8	10,27
PAD night	67,95	7,92
FC night	62,83	8,53
% night drop	9,45	6,28
N° farmaci IPT	1,57	1,33

Tabella 2. Caratteristiche dei soggetti per variabili categoriali

Categoria	N°	%
Femmine	80	42
Maschi	111	58
Dippers	99	52
Non-Dippers	92	48
Terapia PA	138	72
Assenza Terapia PA	53	28
Cup	81	42
Ambulatorio	110	58

Sono poi state osservate le frequenze di: controllo valutato con misurazione office nei pazienti con visita prenotata tramite CUP, controllo valutato con misurazione ambulatoriale in tutti i pazienti, concordanza tra le due misurazioni, incidenza di effetto camice bianco, dipping, presenza o assenza del controllo pressorio in presenza o assenza di agente bloccante il sistema renina angiotensina (SRA) in terapia.

Tabella3. Frequenza variabili dicotomiche

Categoria	N°	%
Controllati in office	49	60
Non controllati in office	32	40
Controllati ABPM	115	60

Non controllati ABPM	76	40
Concordanza dei controlli	53	65
Discordanza dei controlli	28	35
Presenza effetto camice bianco	38	20
Assenza effetto camice bianco	153	80
Controllati in presenza di bloccante SRA	81	69
Non controllati in presenza di bloccante SRA	36	31
Controllati in assenza di bloccante SRA	34	46
NON controllati in assenza di bloccante SRA	40	54

Sono poi state messe a confronto le variabili.

Tabella 4. Correlazioni

Categoria	Media con	Media senza	Significatività
PAS 24h bloccanti SRA	125,62 mmHg	130,62 mmHg	< 0,01
PAD 24h bloccanti SRA	72,89 mmHg	77,78 mmHg	< 0,001
FC 24h bloccanti SRA	68,3 bpm	71,32 bpm	< 0,05
PAD 24h calcio-antagonisti	71,88 mmHg	76,12 mmHg	< 0,01
PAD 24h diuretici	69,89 mmHg	76,47 mmHg	< 0,0001
FC 24h diuretici	67,02 bpm	70,32 bpm	< 0,05
Categoria	Associazione SRA+D	Associazione SRA+CA	Significatività

PAD 24h	71,53 mmHg	78,1 mmHg	<0,05
PAD periodo diurno	75,06 mmHg	81,63 mmHg	<0,05
PAD periodo notturno	63,86 mmHg	70,52 mmHg	<0,05

SRA= bloccante SRA; **D=** diuretico; **CA=** calcio-antagonista.

6. Discussione

Il nostro studio ha evidenziato elementi utili alla stratificazione del rischio cardiovascolare, utili per l'inquadramento clinico del paziente, rivelando come le misurazioni office possano portare a falsi positivi o negativi, inducendo un'impostazione della terapia sbagliata, a volte iniziata in casi dove non serve, ed altre non iniziata quando necessaria.

I 191 soggetti presi in esame dimostrano al monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore, un controllo medio del campione, sia per i valori sistolici che per quelli diastolici, che si prendano in visione le medie delle 24 ore, del periodo diurno o di quello notturno. Si è vista una ripartizione quasi equivalente tra la popolazione dippers (52%) e quella non dippers (48%), quest'ultima associata a maggiore rischio cardiovascolare, e quindi non ignorabile, considerando anche l'elevatezza di tale percentuale.

Dati interessanti sono quelli emersi dal confronto tra i metodi di misurazione della pressione arteriosa, che ci mostrano come entrambi portino a simili percentuali di controllati (60%) VS non controllati (40%), potendo ingannare l'osservatore, inducendolo a pensarli come equivalenti e autoescludenti. E' tuttavia il confronto tra questi che ci rivela una discordanza del 35%, facendoci così notare quanti casi vengano male interpretati affidandosi esclusivamente alla misurazione office, e rivelandoci che questo 35% è ripartito in un 19% di effetti camice bianco (con quindi possibilità di iniziare/incrementare una terapia, laddove non ce n'è bisogno), simile al 20% di incidenza di tale effetto su tutti i 191 soggetti, e un 16% di mascheramento (con quindi possibilità di non iniziare/diminuire la terapia in casi dove invece necessario).

L'uso del monitoraggio per la valutazione della terapia in uso, ha permesso di notare come si ottengano valori di pressione meglio controllati, a condizione che in terapia ci sia almeno un farmaco agente sul sistema renina-angiotensina, sono infatti il 69% dei casi quelli in cui si è controllati in presenza di tale meccanismo di azione, contro il 46% di controllati in terapia che non ne prevedono l'uso.

Le correlazioni tra la presenza/assenza di una classe di farmaco tra bloccanti SRA, diuretici e calcio antagonisti, ha visto delle differenze significative, informative e utili al clinico. In particolare i farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina si sono dimostrati più efficaci nel controllare la pressione arteriosa sistolica, diastolica e la frequenza cardiaca nelle 24 h, con valori di 125,62 mmHg, 72,89 mmHg, e 68,3 bpm in loro presenza nel piano terapeutico, e di 130,62 mmHg, 77,78 mmHg e 71,32 bpm in loro assenza. I calcio-antagonisti hanno dimostrato maggiori effetti ipotensivi sulla PAD delle 24 ore con valori di 76,12 mmHg in loro assenza e di 71,88 mmHg se invece presenti in terapia. I diuretici hanno portato a valori di PAD e FC nelle 24h meglio controllati, con 69,89 mmHg e 67,02 bpm se in terapia e di 76,47 mmHg e 70,32 bpm se assenti.

Abbiamo infine valutato nei pazienti con associazione di due farmaci, di cui uno dei due un bloccante SRA e l'altro o un calcio-antagonista o un diuretico, quale fosse superiore, portandoci a vedere come la differenza sia sui valori di diastolica nelle 24h, nel periodo diurno e in quello notturno, con valori minori nel caso dell'associazione con il diuretico di 71,53 mmHg nelle 24h, 75,06 mmHg nel periodo diurno, 63,86 mmHg nel periodo notturno; rispetto al caso di associazione con calcio-antagonista che dimostrava valori medi di 78,1 mmHg nelle 24h, 81,63 mmHg nel periodo diurno, 70,52 mmHg nel periodo notturno.

7. Conclusione

Dal nostro studio è emerso come il monitoraggio ambulatoriale delle 24h sia elemento indispensabile al clinico, complementare all'analisi del profilo pressorio di un paziente, capace non solo di stratificare in modo maggiormente predittivo la sua classe di rischio, ma anche di evitare errori diagnostici che conducano ad inefficienza nell'uso delle risorse sanitarie. Si è inoltre dimostrato come l' avvalersi di tale tecnica abbia un ruolo nel confrontare gli effetti delle diverse classi di farmaco anti-ipertensivo in uso, denotando una superiorità degli agenti bloccanti il sistema renina-angiotensina, che può non emergere se ci si affida esclusivamente alla misurazione office, e come effetti di abbassamento della diastolica maggiori siano spiegati dall' uso di diuretici o calcio-antagonisti o dall'associazione dei primi con i farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina.

8. Bibliografia

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. <https://siiia.it/per-il-pubblico/ipertensione/ipertensione-arteriosa-cosa-e/>
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310:959–968.
4. <https://www.epicentro.iss.it/ben/2002/settembre02/2>
5. <https://siiia.it/per-il-pubblico/ipertensione/ipertensione-i-numeri-in-italia/>
6. Bianchi G, Cusi D, Barlassina C, et al. Sodium balance and peripheral resistance in arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1984;6 Suppl 2:S457-464. doi: 10.1097/00005344-198406002-00020
7. Contreras F, Rivera M, Vásquez J, De la Parte MA, Velasco M. Endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000;14 Suppl 1:S20-25. doi: 10.1038/sj.jhh.1000982
8. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens A*. 1989; 11 Suppl 1: 75-89.
9. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1058-1066.

10. Hering D, Trzebski A, Narkiewicz K. Recent advances in the pathophysiology of arterial hypertension: potential implications for clinical practice. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2017;127(3):195-204. doi: 10.20452/pamw.3971
11. Wenzel UO, Bode M, Köhl J, Ehmke H. A pathogenic role of complement in arterial hypertension and hypertensive end organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(3):H349-H354. doi:10.1152/ajpheart.00759.2016
12. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 99: 109, 1997.
13. Weiss JW, Tamisier R, Liu Y. Sympathoexcitation and arterial hypertension associated with obstructive sleep apnea and cyclic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol*. 2015;119(12):1449-1454. doi:10.1152/japplphysiol.00315.2015
14. Puddu P, Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol*. 2000;55(4):221-232. doi:10.2143/AC.55.4.2005744
15. Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF II, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966;195:335–338.
16. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):208. doi:10.1186/s12872-016-0386-0
17. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O’Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274–1282.

18. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;6:611–619.
19. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS, Launer LJ, Sacczynski JS, Seshadri S, Zeki Al Hazzouri A, American Heart Association Council on Hypertension, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Stroke Council. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2016;68:e67–e94.
20. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009;40:1229–1236.
21. <https://siia.it/per-il-pubblico/ipertensione/ipertensione-cause/>
22. Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Williams TA, Mulatero P. Is there a role for genomics in the management of hypertension? *Int J Mol Sci* 2017;18:1131.
23. Dominiczak A, Delles C, Padmanabhan S. Genomics and precision medicine for clinicians and scientists in hypertension. *Hypertension* 2017;69:e10–e13.
24. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F. An update on novel mechanisms of primary aldosteronism. *J Endocrinol* 2015;224:R63–R77.
25. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:101–111.

26. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr, Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915–1942.
27. in PPGL Study Group NGS, Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley JP, Welander J, Tops CM, Firth H, Dwight T, Ercolino T, Mannelli M, Opocher G, Clifton-Bligh R, Gimm O, Maher ER, Robledo M, Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL. Consensus Statement on next-generation-sequencingbased diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:233–247.
28. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, Lussey-Lepoutre C, Steichen O, Guideline Working Group. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;174:G1–G10.
29. Dadlani A, Madan K, Sawhney JPS. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Indian Heart J.* 2019;71(1):91-97. doi:10.1016/j.ihj.2018.11.015
30. Kinsara AJ. Ambulatory blood pressure monitoring in daily practice. *Indian Heart J.* 2017;69(6):788-789. doi:10.1016/j.ihj.2017.09.223
31. Naser N, Dzubur A, Durak A, Kulic M, Naser N. Blood Pressure Control in Hypertensive Patients, Cardiovascular Risk Profile and the Prevalence of Masked Uncontrolled Hypertension (MUCH). *Med Arch.* 2016;70(4):274-279. doi:10.5455/medarh.2016.70.274-279

32. Anstey DE, Muntner P, Bello NA, et al. Diagnosing Masked Hypertension Using Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Home Blood Pressure Monitoring, or Both? Hypertension. 2018;72(5):1200-1207. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.113191.
33. Cohen JB, Cohen DL. Integrating Out-of-Office Blood Pressure in the Diagnosis and Management of Hypertension. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(11):112. doi:10.1007/s11886-016-0780-3
34. Peixoto AJ. Practical Aspects of Home and Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2015;11(4):214-218. doi:10.14797/mdcj-11-4-2141.
35. Shimbo D, Abdalla M, Falzon L, Townsend RR, Muntner P. Role of Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2015;163(9):691-700. doi:10.7326/M15-1270
36. Reynolds K, Bowling CB, Sim JJ, Sridharan L, Harrison TN, Shimbo D. The Utility of Ambulatory Blood Pressure Monitoring for Diagnosing White Coat Hypertension in Older Adults. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(11):86. doi:10.1007/s11906-015-0599-01.
37. Chen Y, Liu J-H, Zhen Z, et al. Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension. *J Investig Med.* 2018;66(2):319-324. doi:10.1136/jim-2017-0005131.
38. Abdalla M, Caughey MC, Tanner RM, et al. Associations of Blood Pressure Dipping Patterns With Left Ventricular Mass and Left Ventricular Hypertrophy in Blacks: The Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4). doi: 10.1161/JAHA.116.004847
39. Dai S, Huang B, Zou Y, Liu Y. Associations of dipping and non-dipping hypertension with cardiovascular diseases in patients with dyslipidemia. *Arch Med Sci.* 2019;15(2):337-342. doi:10.5114/aoms.2018.726091.

40. Choi HY, Lee CJ, Lee JE, et al. Loss of nighttime blood pressure dipping as a risk factor for coronary artery calcification in nondialysis chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(26):e7380. doi:10.1097/MD.00000000000007380
41. Yan B, Sun L, Gao Y, et al. Blood pressure reverse dipping may associate with stable coronary artery disease in patients with essential hypertension: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2016;6:25410. doi:10.1038/srep254101.
42. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Clinical and prognostic significance of a reverse dipping pattern on ambulatory monitoring: An updated review. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(7):713-721. doi: 10.1111/jch.13023
43. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, Marmot M. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1996;312:1249–1253.
44. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD004937.
45. Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Modest salt reduction lowers blood pressure and albumin excretion in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind trial. *Hypertension* 2016;67:1189–1195.
46. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215–233.
47. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659–669.

48. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–1196.
49. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–1290.
50. Kucharska A, Gajewska D, Kiedrowski M, et al. The impact of individualised nutritional therapy according to DASH diet on blood pressure, body mass, and selected biochemical parameters in overweight/obese patients with primary arterial hypertension: a prospective randomised study. *Kardiol Pol.* 2018;76(1):158-165. doi:10.5603/KP.a2017.0184
51. Andrade FCD, Vazquez-Vidal I, Flood T, et al. One-year follow-up changes in weight are associated with changes in blood pressure in young Mexican adults. *Public Health.* 2012;126:535. doi:10.1016/j. puhe.2012.02.005.
52. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Gelseijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003;42:878–84.
53. Sabaka P, Dukat A, Gajdosik J, Bendzala M, Caprnda M, Simko F. The effects of body weight loss and gain on arterial hypertension control: an observational prospective study. *Eur J Med Res.* 2017;22(1):43. doi: 10.1186/s40001-017-0286-5
54. Sherwood A, Smith PJ, Hinderliter AL, Georgiades A, Blumenthal JA. Effects of exercise and stress management training on nighttime blood pressure dipping in

- patients with coronary heart disease: A randomized, controlled trial. *Am Heart J.* 2017;183:85-90. doi:10.1016/j.ahj.2016.10.0111.
55. Omboni S, Volpe M. Angiotensin Receptor Blockers Versus Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors for the Treatment of Arterial Hypertension and the Role of Olmesartan. *Adv Ther.* 2019;36(2):278-297. doi: 10.1007/s12325-018-0859-x
56. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:2150–2160.
57. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
58. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Metaanalysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011;123:1611–1621.
59. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:1321–1341.
60. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008;26:819–824.

61. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:195–211.
62. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48:219–224.
63. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK, Ford I, McInnes G, Sever P, Salsbury J, Mackenzie IS, Padmanabhan S, MacDonald TM. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:136–147.
64. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.
65. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusoff K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374: 2032–2043.
66. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, Merlino L, Mancia G. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28:1584–1590.

67. Bramlage CP, Nasiri-Sarvi M, Minguet J, Bramlage P, Müller GA. Characterization and history of arterial hypertension leading to inpatient treatment. *BMC Res Notes*. 2016;9(1):480. doi:10.1186/s13104-016-2285-y1.
68. Stefanadis CI. Management of arterial hypertension: from no treatment to renal denervation. *Hellenic J Cardiol*. 2015;56(3):277-278.
69. <http://www.bloodpressureuk.org/BloodPressureandyou/Medicaltests/24-hourtest>
70. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-1366. doi:10.1097/HJH.0000000000000221
71. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;26:1919–1927.
72. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E, Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407–2415.
73. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777–1783.
74. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodriguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between clinic

and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509–1520.

75. Investigators ABC-H, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, Eguchi K, Kario K, Hoshide S, Polonia J, de la Sierra A, Hermida RC, Dolan E, Zamalloa H. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens* 2014;32:2332–2340; discussion 2340.
76. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51: 55–61.
77. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, Fliser D, Heine GH, Jager KJ, Gargani L, Kanbay M, Mallamaci F, Massy Z, Ortiz A, Picano E, Rossignol P, Sarafidis P, Sicari R, Vanholder R, Wiecek A, London G, Zoccali C, European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Hypertension in chronic kidney disease part 2: role of ambulatory and home blood pressure monitoring for assessing alterations in blood pressure variability and blood pressure profiles. *Hypertension* 2016;67:1102–1110.
78. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162:192–204.
79. Viera AJ, Tuttle LA, Voora R, Olsson E. Comparison of patients' confidence in office, ambulatory, and home blood pressure measurements as methods of assessing for

- hypertension. *Blood Press Monit.* 2015;20(6):335-340.
doi:10.1097/MBP.0000000000001471.
80. Shimbo D, Abdalla M, Falzon L, Townsend RR, Muntner P. Studies comparing ambulatory blood pressure and home blood pressure on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(3):224-234.e17. doi: 10.1016/j.jash.2015.12.013
81. Shen J, Li Z-M, He L-Z, Deng R-S, Liu J-G, Shen Y-S. Comparison of ambulatory blood pressure and clinic blood pressure in relation to cardiovascular diseases in diabetic patients. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(33):e7807. doi:10.1097/MD.00000000000078071.
82. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med.* 2018;378(16):1509-1520. doi: 10.1056/NEJMoa1712231
83. Pessanha P, Viana M, Ferreira P, Bertoquini S, Polónia J. Diagnostic value and cost-benefit analysis of 24 hours ambulatory blood pressure monitoring in primary care in Portugal. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:57. doi:10.1186/1471-2261-13-57.
84. Magdás A, Szilágyi L, Incze A. Can Ambulatory Blood Pressure Variability Contribute to Individual Cardiovascular Risk Stratification? *Comput Math Methods Med.* 2016;2016:7816830. doi: 10.1155/2016/7816830
85. Anstey DE, Muntner P, Bello NA, et al. Diagnosing Masked Hypertension Using Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Home Blood Pressure Monitoring, or Both? *Hypertension.* 2018;72(5):1200-1207. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11319

86. de la Sierra A, Vinyoles E, Banegas JR, et al. Short-Term and Long-Term Reproducibility of Hypertension Phenotypes Obtained by Office and Ambulatory Blood Pressure Measurements. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(9):927-933. doi:10.1111/jch.12792
87. O'Brien E, White WB, Parati G, Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring in the 21st century. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(7):1108-1111. doi:10.1111/jch.13275
88. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. J Hypertens* 1998;16:733–738
89. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359–1366.
90. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Blood Pressure Non-Dipping and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(9). doi:10.3390/jcm8091367

Ringraziamenti

Ringrazio il Prof. Aldo Pende per avermi fatto da relatore, grazie alla sua guida precisa e professionale questo lavoro è stato istruttivo e fondamentale per la mia formazione; anche i miei futuri pazienti ringrazierebbero.

Cara famiglia, quella che mi è stata donata, mi avete cresciuto, insegnato, educato per quanto reticente, e voluto bene, poteva finire male, ma direi che avete fatto un bel lavoro, spero di riuscire a ricambiarvi, da adesso anche tramite quello che sarà il mio lavoro, anche se il valore di ciò che mi avete dato non è misurabile... e ora ricordatevi di cacciare i soldi.

Cara famiglia, quella che invece si è donata a me nel tempo, amici, siete diventati presenze costanti, che con la mia stessa prospettiva condividono il presente e si vedono insieme per quello che immaginano il loro futuro, con nuovi ricordi da sfogliare al primo silenzio o bicchiere di troppo; ho scelto questa strada anche per portarvi con me fino alla fine, quindi vedete di trattarmi bene, o vi suggerirò colonscopie ed esami della prostata per ogni raffreddore o mal di pancia.

Lucia, averti conosciuto ha trasformato l'università, passando da un posto anonimo ad un mondo attorno al quale ha girato la nostra storia d'amore, ero arrivato ad un punto oltre al quale non riuscivo ad andare, è solo grazie a te se ora punto ad essere migliore, per entrambi; non per questo smetterò di essere l'alfa.

Caro papà, sei chi più di tutti mi ha trasmesso la passione per lo studio, sei il modello lavorativo a cui mi ispiro, sei stato sempre così orgoglioso di me che ho sempre pensato di farcela, in qualsiasi sfida mi cimentassi, perché credevi in me; i miei successi sono anche i tuoi.

A chiunque mi è vicino: grazie, vi voglio bene.