

# QUANTO CONTA LA VARIABILITÀ DELLA PRESSIONE ARTERIOSA?

*\*E. Agabiti Rosei, \*G. Chiarini, \*°D. Rizzoni*

**\*Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali,  
Università degli Studi di Brescia.**

**°Divisione di Medicina, Istituto Clinico Città di Brescia.**

## **Abstract**

*La pressione arteriosa è una variabile continua caratterizzata fisiologicamente da marcate oscillazioni derivanti dalla complessa interazione tra fattori emodinamici, neuronali riflessi, umorali, comportamentali ed ambientali. Essendo una risposta omeostatica, queste oscillazioni si verificano fisiologicamente nei soggetti normotesi e tendono ad essere più marcate nei soggetti ipertesi. La variabilità pressoria è un fenomeno complesso, classificabile in diversi tipi: a brevissimo termine (battito-battito), a breve termine (nelle 24 ore), a medio termine (giorno-giorno), a lungo termine (<5 anni) e a lunghissimo termine (>5 anni). La precisa misurazione della variabilità pressoria è un problema complesso e talora controverso, nonostante siano disponibili svariati approcci metodologici. Pur essendo stato dimostrato un ruolo prognostico di alcuni indici di variabilità pressoria, il significato clinico della sua misurazione è ancora incerto.*

*Infatti, nessuno degli indici di variabilità pressoria attualmente disponibili, compreso il rialzo pressorio mattutino, è in grado di ridefinire sostanzialmente il profilo di rischio cardiovascolare del paziente iperteso, in aggiunta a quanto già indicato dai valori pressori. Pertanto, nella stratificazione del rischio cardiovascolare, ci si dovrebbe concentrare sui livelli assoluti di pressione arteriosa, il fattore di rischio più rilevante e modificabile sia da misure non farmacologiche che, soprattutto, dal trattamento farmacologico.*

## **Caratteristiche della variabilità pressoria**

La pressione arteriosa è una variabile continua caratterizzata fisiologicamente da marcate oscillazioni derivanti dalla complessa interazione tra fattori

emodinamici, neuronali riflessi, umorali, comportamentali ed ambientali<sup>1,2</sup>. Essendo una risposta omeostatica, queste oscillazioni si verificano fisiologicamente nei soggetti normotesi e tendono ad essere più marcate nei soggetti ipertesi. La variabilità pressoria è un fenomeno complesso, classificabile in diversi tipi (tab. I)<sup>2,3</sup>. La variabilità a brevissimo termine è identificabile nelle variazioni battito-battito, ed è dovuta all'interazione tra riflessi barocettivi, sistema nervoso simpatico, sistema renina-angiotensina-aldosterone, rilascio di ossido nitrico e alterazioni comportamentali. La variabilità a breve termine, da intendersi come variazioni pressorie nell'arco delle 24 ore, è caratterizzata principalmente dalle modulazioni circadiane. Fra le più rilevanti vi è la fisiologica riduzione notturna della pressione arteriosa sistolica e diastolica, che nei soggetti normali, definiti "dippers", è di circa il 10-20%. In alcuni soggetti, specie ipertesi, definiti "non dippers", tale riduzione è inferiore al 10%, mentre nei "reverse dippers" si ha addirittura un rialzo pressorio durante le ore notturne<sup>1,2,4</sup>. Una seconda sorgente di variabilità circadiana è rappresentata da un incremento talora brusco della pressione arteriosa durante le prime ore del mattino, definito "morning surge" o "morning rise"<sup>5</sup>; tuttavia, la sua definizione precisa, in termini soprattutto di soglia numerica, è ancora assai controversa.

La variabilità a medio termine, ossia la variabilità giorno-giorno, e quella a lungo termine, rappresentata dalla variabilità visita-visita e stagione-stagione, sono influenzate da fattori comportamentali, ambientali (temperatura, altitudine, etc.) ma anche dall'aderenza del paziente alla terapia antiipertensiva<sup>1,2,4</sup>.

### **Valutazione della variabilità pressoria**

La precisa misurazione della variabilità pressoria è pure complessa e talora controversa<sup>6</sup>.

La variabilità battito-battito è stata per anni misurata attraverso il metodo invasivo Oxford intra-arterioso, fino all'avvento del "metodo Penaz", basato su sensori da dito che sfruttano la tecnica della fotopleiometria<sup>1,2</sup>. La variabilità a breve termine è stata anche ampiamente valutata attraverso la misurazione ambulatoriale non invasiva delle 24 ore (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM), con misurazioni ogni 15-30 minuti<sup>4</sup>. Dalle registrazioni pressorie delle 24 ore è possibile stimare la variabilità nelle 24 ore calcolando la deviazione standard dei valori medi di pressione arteriosa sistolica, diastolica e media, ed il coefficiente di variazione, che fornisce informazioni più attendibili, correggendo in parte la proporzionalità diretta osservata fra valori medi e variabilità pressoria<sup>4,6</sup>. La deviazione standard ed il coefficiente di variazione dei valori pressori risentono comunque dell'influenza degli agenti stressogeni e delle differenze giorno-notte. Per questo sono stati proposti altri indici per valutare la variabilità nel breve termine, come ad esempio, la variabilità media reale ("Average Real Variability", ARV), media delle differenze assolute tra misure consecutive<sup>7</sup> e la variabilità residua ("residual BPV"), ottenuta eliminando, attraverso l'analisi spettrale, le componenti più lente del profilo della pressione arteriosa delle 24 ore<sup>7</sup>. È stato inoltre suggerito l'utilizzo della deviazione standard pesata della pressione arteriosa delle 24 ore (weighted 24h BP SD), che rimuove selettivamente il contributo del dipping notturno e pesa la media della pressione diurna e notturna per la durata rispettivamente del giorno e della notte<sup>2,4,8</sup>.

Tabella I - Differenti tipi di variabilità pressoria e loro determinanti.

<i>Tipo di variabilità pressoria</i>	<i>Determinanti</i>
Variabilità a brevissimo termine (battito-battito)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ attivazione simpatica</li> <li>- ↓ riflessi baro e chemocettivi/cardiopolmonari</li> <li>- Fattori umorali, reologici, ambientali, comportamentali, emozionali</li> <li>- Età, attività/sonno</li> <li>- Ventilazione</li> </ul>
Variabilità a breve termine (nelle 24h)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ attivazione simpatica</li> <li>- ↓ riflessi baro e chemocettivi/cardiopolmonari</li> <li>- Fattori umorali, reologici, ambientali, comportamentali, emozionali</li> <li>- Età, attività/sonno</li> <li>- Improprio dosaggio/titolazione della terapia antiipertensiva</li> <li>- ↑ rigidità arteriosa</li> </ul>
Variabilità a medio termine (giorno-giorno)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Improprio dosaggio/titolazione della terapia antiipertensiva</li> <li>- ↑ rigidità arteriosa</li> <li>- Età</li> </ul>
Variabilità a lungo termine (visita-visita <5 anni) e variabilità a lunghissimo termine (visita-visita >5 anni)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Improprio dosaggio/titolazione della terapia antiipertensiva</li> <li>- ↑ rigidità arteriosa</li> <li>- Età</li> <li>- ↓ aderenza alla terapia</li> <li>- Errori di misurazione della pressione arteriosa</li> <li>- Modificazioni stagionali</li> <li>- Invecchiamento</li> </ul>

Distinzione tra variabilità “a lungo termine” (<5 anni) e “lunghissimo termine” (≥5 anni) come proposta da Hastie et al.<sup>25</sup>. Ricavata dai riferimenti bibliografici 2 e 3.

Tale ultimo aggiustamento metodologico è motivato dal fatto che, come dettagliato successivamente, un' aumentata variabilità pressoria rappresenta un indice prognostico negativo, allo stesso modo una ridotta riduzione pressoria notturna (che di per sé riduce la variabilità pressoria delle 24 ore) si associa ad una prognosi peggiore<sup>2,4,8</sup>. Conseguentemente, un indice che consenta di escludere il dipping o non dipping notturno dalla quantificazione della variabilità pressoria nelle 24 ore potrebbe fornire informazioni più attendibili dal punto di vista clinico. La valutazione della variabilità a medio e lungo termine risente invece di diverse problematiche, poiché è spesso difficile ottenere un numero tale di misurazioni da consentire una stima adeguata; inoltre, la misurazione nello studio medico (“office blood pressure”) non sempre rispecchia i valori di pressione arteriosa osservabili durante le attività abituali del paziente e risente dell'effetto “camice bianco”<sup>1</sup>. L'ABPM può essere considerata una metodica sicuramente più affidabile, ma la sua estesa applicazione presenta limiti organizzativi. L'approccio metodologico più facilmente applicabile ad ampie popolazioni sembrerebbe la misurazione domiciliare (Home Blood Pressure Monitoring, HBPM), perché consente di ottenere misurazioni ripetute giorno dopo giorno in condizioni standardizzate<sup>1</sup>.

## Variabilità pressoria, microcircolo e macrocircolo

La velocità dell'onda di polso carotideo-femorale (carotid-femoral Pulse Wave Velocity, cfPWV) è il gold standard per la misurazione non invasiva della rigidità, o stiffness, delle grandi arterie ed è riconosciuta come importante predittore di morbilità e mortalità cardiovascolare nella popolazione generale e nella popolazione ad alto rischio cardiovascolare<sup>7,9</sup>. Nei pazienti anziani o in pazienti ipertesi, la PWV è aumentata a causa della maggiore rigidità dei vasi prossimali, per cui l'onda riflessa viaggia più velocemente, arrivando durante la mesosistole, incrementando quindi la pressione sistolica centrale e la pressione differenziale<sup>9</sup>. Schillaci et al.<sup>7</sup> hanno evidenziato, attraverso un'analisi multivariata, una significativa relazione tra la rigidità delle grandi arterie e la variabilità pressoria nelle 24 ore. Hanno inoltre evidenziato come l'entità di tale associazione dipenda dalla definizione della variabilità pressoria: correlazioni più strette sono state osservate tra la cfPWV e l'ARV ("Average Real Variability"), seguita dalla "weighted" 24h BP SD. La relazione tra la stiffness e la variabilità pressoria non sarebbe tuttavia una relazione causale, bensì un circolo vizioso in cui l'incremento della rigidità aortica contribuirebbe ad incrementare la variabilità della pressione arteriosa a breve termine e, a sua volta, l'incrementata variabilità nelle 24 ore determinerebbe un aumento della cfPWV. L'incremento della stiffness aortica, favorirebbe l'aumentata variabilità della pressione arteriosa anche attraverso una ridotta sensibilità dei barocettori, caratteristica tipica dell'alterata modulazione autonoma nei soggetti ipertesi<sup>7</sup>.

Non solo la cfPWV ma anche gli indici di stima dell'emodinamica a livello centrale e della riflessione dell'onda di polso, come la pressione arteriosa centrale e l'Augmentation Index (AIx) sono predittori indipendenti di eventi cardiovascolari e di mortalità da tutte le cause<sup>10</sup>. Omboni et al.<sup>10</sup> hanno documentato una relazione statisticamente significativa, anche se moderata, non solo tra gli indici di variabilità della pressione arteriosa sistolica delle 24 ore e gli indici di rigidità delle grandi arterie, ma anche tra variabilità pressoria e indici di riflessione dell'onda pressoria quali la pressione arteriosa sistolica centrale e l'AIx. Anche in questo caso<sup>10</sup>, come nello studio di Schillaci<sup>7</sup>, la correlazione era più stretta, considerando la weighted SD, seguita dall'ARV.

Anche le alterazioni del microcircolo possono associarsi ad un'aumentata variabilità pressoria.

Già nel 1992 era stato osservato che la deviazione standard della pressione arteriosa delle 24 ore, valutata con ABPM, correlava con un indice di alterazione microvascolare, le resistenze vascolari minime dell'avambraccio<sup>11</sup>.

È stato ipotizzato che vi sia una relazione reciproca fra alterazioni microvascolari e macrovascolari, in grado di influenzare anche la variabilità pressoria<sup>9,12</sup>.

Nell'ipertensione essenziale si osserva un rimodellamento del microcircolo, caratterizzato da un aumento del rapporto tonaca media/lume del vaso<sup>13</sup>. Tali alterazioni determinano un aumento della resistenza al flusso e pertanto dei valori di pressione arteriosa, potendo inoltre amplificare l'effetto di ogni stimolo ipertensivo<sup>14</sup> in quanto, per lo stesso accorciamento delle cellule muscolari lisce vascolari, l'aumento delle resistenze è molto più marcato rispetto ai normotesi<sup>15</sup>. Tale effetto di "amplificazione vascolare" degli stimoli può pertanto determinare un incremento della variabilità della pressione arteriosa<sup>9,13,15</sup>.

Le alterazioni del microcircolo possono influenzare la riflessione dell'on-

da pulsatoria e, quindi, la pressione arteriosa centrale. Infatti, la struttura microvascolare non è solo il principale sito di generazione della resistenza al flusso ma anche, probabilmente, l'origine della maggior parte delle riflessioni dell'onda, che generano un aumento della pressione sistolica centrale specie negli anziani<sup>9</sup>.

Il rapporto media/lume delle piccole arterie sottocutanee e delle arteriole retiniche è significativamente correlato con la pressione sistolica e differenziale delle 24 ore e con pressione sistolica e differenziale centrale<sup>16</sup>. Pertanto, la pressione differenziale centrale, indicativa delle alterazioni meccaniche nelle arterie di grosso calibro, è un determinante indipendente del rimodellamento vascolare nel microcircolo<sup>12,14</sup>. Tale relazione indicherebbe un'associazione fra le modificazioni strutturali microvascolari e macrovascolari associate all'ipertensione arteriosa<sup>12,14</sup>. Infatti, l'aumento del rapporto media/lume e la rarefazione delle piccole arterie sono fra i principali fattori in gioco nell'indurre un aumento della pressione arteriosa media, che a sua volta può determinare direttamente una maggiore rigidità delle grandi arterie. Inoltre, l'aumentata rigidità arteriosa può comportare l'aumento della pressione differenziale, che a sua volta può danneggiare le piccole arterie negli organi bersaglio (cuore, cervello, retina, rene) favorendo la progressione del danno d'organo<sup>12,14</sup>. Pertanto, si può postulare l'esistenza di relazioni reciproche, e di un vero e proprio circolo vizioso che lega le alterazioni microvascolari e macrovascolari con la variabilità pressoria (fig. 1)<sup>9,12,14</sup>.

È stato inoltre osservato come le alterazioni morfologiche nel microcircolo potrebbero essere coinvolte anche nel brusco aumento della pressione arteriosa durante le prime ore del mattino<sup>13</sup>, a sua volta associato ad un aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari<sup>5</sup> ed alla rigidità arteriosa<sup>17</sup>. Inoltre, l'effetto deleterio del brusco rialzo mattutino della pressione arteriosa potrebbe essere mediato anche dal maggior grado di danno d'organo correlato all'ipertensione arteriosa<sup>17</sup>. Nello studio citato precedentemente<sup>13</sup>, è stata osservata una correlazione statisticamente significativa non solo tra il rapporto media/lume delle piccole arterie sottocutanee di resistenza ed il rialzo mattutino dei valori pressori, ma anche con la deviazione standard della pressione arteriosa media misurata con l'ABPM, confermando quanto già osservato in precedenza, indagando il microcircolo dell'avambraccio<sup>13</sup>. Non è ancora ben chiaro, tuttavia, se la relazione fra alterazioni del microcircolo e rialzo mattutino dei valori pressori sia di tipo causa-effetto: un incremento del rapporto media/lume delle piccole arterie potrebbe causare un accentuato picco mattutino, amplificando gli stimoli ipertensivi, ma, al tempo stesso, incrementi pressori mattutini potrebbero danneggiare direttamente la parete dei piccoli vasi.

### **Significato prognostico e clinico della variabilità pressoria**

Come precedentemente accennato, non solo gli elevati valori di pressione media sono considerati determinanti di eventi avversi cardiovascolari, ma anche la variabilità pressoria nelle 24 ore è stata identificata in diversi lavori come un fattore predittivo di complicanze cardiovascolari e marcatore di danno d'organo<sup>2,3</sup>, in quanto riflette l'attivazione simpatica e la compromissione dei riflessi barocettivi (tab. II)<sup>3,18</sup>.

Soggetti "non dipper" e soggetti con un aumentato rialzo pressorio mattu-

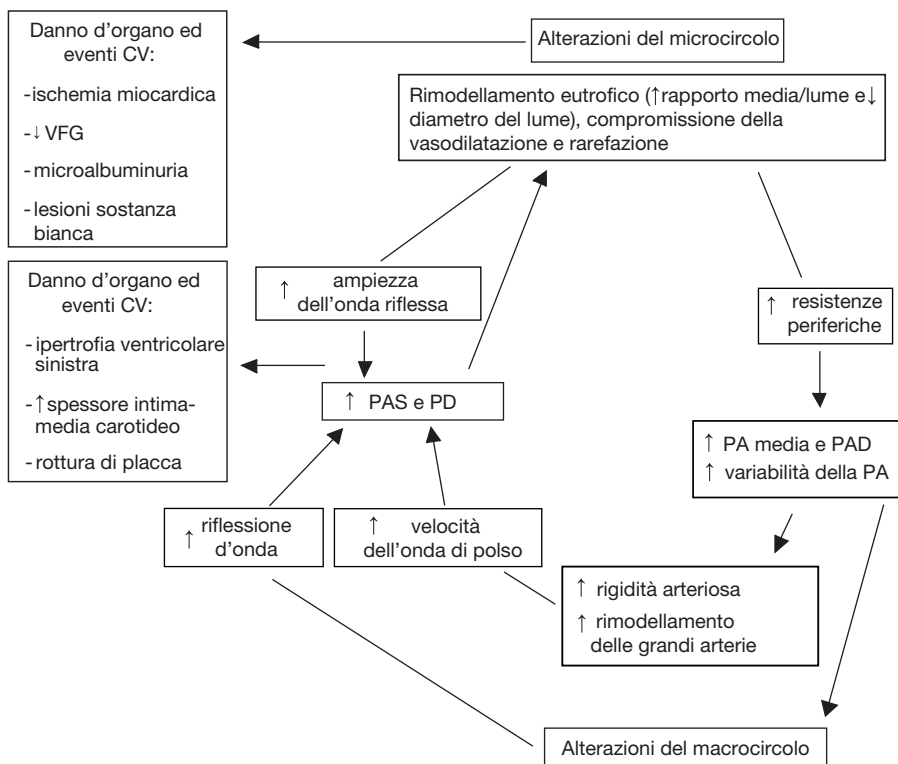


Fig. 1. Interrelazioni tra il microcircolo e il macrocircolo; possibili effetti sulla variabilità pressoria in pazienti con ipertensione/invecchiamento accelerato.

↑: aumento o aumentato

↓: diminuzione o diminuito

Legenda: PA: Pressione Arteriosa; PAS: Pressione Arteriosa Sistolica; PAD: Pressione Arteriosa Diastolica; PD: Pressione Differenziale; VFG: Velocità di Filtrazione Glomerulare; CV: CardioVascolare. Ridisegnata dai riferimenti bibliografici 9 e 12.

tino hanno mostrato un maggior rischio cardiovascolare<sup>2</sup>. Tuttavia, il significato prognostico del rialzo pressorio mattutino è ancora oggetto di dibattito, considerato il ruolo confondente della riduzione pressoria notturna: infatti, una mancata riduzione pressoria durante la notte potrebbe ridurre il rialzo pressorio mattutino, ma i due comportamenti pressori hanno un opposto significato prognostico<sup>2</sup>.

Come ricordato, l'incrementata variabilità pressoria nelle 24 ore è risultata associata, in numerosi studi, al danno d'organo nonché ad un incrementato rischio cardiovascolare, anche indipendentemente dai valori di pressione media<sup>2,3</sup>; in altri studi, tuttavia, la variabilità pressoria si associava ad un incremento solo moderato del rischio cardiovascolare, confermando un ruolo prevalente dei valori pressori medi<sup>2</sup>. Confrontata con la variabilità a breve termine, la variabilità pressoria visita-visita si è dimostrata un buon predittore di rischio cardiovascolare<sup>1,2</sup>, di danno d'organo<sup>2,19</sup> e di mortalità da ogni causa, soprattutto nei pazienti ipertesi in terapia. Questo dato non sorprende, considerando che la variabilità visita-visita può riflettere l'efficacia del controllo pressorio nel lun-

Tabella II - Differenti tipi di variabilità pressoria e rilevanza prognostica.

<i>Tipo di variabilità pressoria</i>	<i>Rilevanza prognostica</i>
Variabilità a brevissimo termine (battito-battito)	- ↑ DOS - ↑ eventi CV? ‡ - ↑ mortalità? ‡ - ↑ danno renale? ‡
Variabilità a breve termine (nelle 24h)	- ↑ DOS (compresa comparsa di microalbuminuria, ↓ VFG e progressione a malattia renale terminale). - ↑ eventi CV (ictus cerebrali, infarto miocardico acuto) - ↑ mortalità CV - ↑ mortalità da tutte le cause
Variabilità a medio termine (giorno-giorno)	- ↑ DOS (compresa comparsa di microalbuminuria e proteinuria, ↓ VFG). - ↑ eventi CV (ictus cerebrali, infarto miocardico acuto) - ↑ mortalità CV - ↑ mortalità da tutte le cause
Variabilità a lungo termine (visita-visita <5 anni) e variabilità a lunghissimo termine (visita-visita >5 anni)	- ↑ DOS (compresa comparsa di microalbuminuria e ↓ VFG). - ↑ eventi CV (ictus cerebrali, infarto miocardico acuto) - ↑ mortalità CV - ↑ mortalità da cardiopatia ischemica - ↑ mortalità non CV - ↑ mortalità da tutte le cause

‡ La variabilità battito a battito non è stata valutata di routine negli studi di popolazione. *Legenda:* DOS: Danno d'Organo Subclinico cardiaco, vascolare e renale; CV: CardioVascolare, VFG: Velocità di Filtrazione Glomerulare. Ricavata dai riferimenti bibliografici 2 e 3.

go termine e l'aderenza al trattamento<sup>1,2</sup>. Nello studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA), l'aumentata variabilità visita-visita e la pressione arteriosa sistolica massima erano forti predittori di eventi cerebrovascolari indipendentemente dalla pressione arteriosa sistolica media<sup>2</sup>. Al contrario, nello studio ELSA (European Study on Atherosclerosis), nei pazienti con ipertensione lieve/moderata la variabilità visita-visita non contribuiva alla predizione del rischio cardiovascolare<sup>2</sup>.

Questi risultati contrastanti indicano che l'associazione tra la variabilità visita-visita ed il rischio cardiovascolare è influenzata in maniera importante dal livello di rischio cardiovascolare sottostante: nei soggetti a basso rischio, la variabilità visita-visita non comporta alcun rischio aggiuntivo rispetto ai valori di pressione arteriosa media, mentre nei soggetti ad alto rischio essa potrebbe essere un forte predittore di eventi cardiovascolari e di mortalità<sup>2</sup>. Molto recentemente è stato suggerito che la relazione fra variabilità pressoria visita-visita ed eventi cardiovascolari sia assai complessa e forse non-lineare, in quanto il rischio potrebbe aumentare sia per i valori di variabilità pressoria più elevati che per quelli più bassi<sup>20</sup>.

Olesen et al.<sup>21</sup> hanno recentemente indagato il possibile ruolo modulatore dell'età nella relazione tra la variabilità pressoria, le alterazioni macrovascolari e l'ipertrofia ventricolare sinistra. Secondo questi Autori, l'età rivestirebbe un ruolo assai modesto<sup>21</sup>.

Un punto clinicamente assai rilevante è rappresentato dalla possibilità che la variabilità pressoria sia considerata o meno un target terapeutico: ancora non è ben chiaro se essa sia solo un fattore di rischio che accompagna l'ipertensione oppure se sia essa stessa un fattore di rischio indipendente che possa essere modulato dalla terapia antiipertensiva. Farmaci con una lunga durata d'azione ed un effetto omogeneo nelle 24 ore hanno la maggior probabilità di ridurre le variazioni pressorie. Nella pratica clinica, l'effetto globale dei farmaci antiipertensivi sulla variabilità pressoria può essere valutato attraverso due indici: il trough/peak ratio<sup>2</sup> e lo smoothness index<sup>2,22</sup>; entrambi forniscono informazioni circa la durata e la distribuzione dell'effetto antiipertensivo durante l'intervallo di dose, ma il secondo utilizza un numero di informazioni maggiore, essendo calcolato dalla pressione arteriosa rilevata con l'ABPM in rapporto alla deviazione standard della variazione dei valori pressori prima e dopo il trattamento.

Valori elevati di smoothness index sembrano essere associati ad una minore entità di danno d'organo o una più marcata regressione dello stesso durante trattamento<sup>2</sup>.

Tuttavia, il significato prognostico della variabilità pressoria in generale rimane ancora molto incerto, soprattutto per quanto concerne la capacità di fornire informazioni addizionali rispetto ai valori medi.

Uno dei principali limiti è inerente alla mancanza di metodiche standardizzate e largamente condivise che consentano di definire e misurare la variabilità pressoria e che possano essere estesamente applicate<sup>2</sup>. Non vi è uniformità di opinioni circa, ad esempio, il migliore metodo per valutare la variabilità pressoria visita-visita o per ridurre il ruolo dei fattori confondenti, inclusa l'aderenza o meno alla terapia<sup>2</sup>. Anche le modalità di definizione e misurazione della variabilità nelle 24 ore non sono ancora ben stabilite: come ricordato, la variabilità pressoria aumenta in proporzione ai valori medi, oltre ad essere un'importante componente del nostro fisiologico adattamento all'ambiente circostante.

## Conclusioni

In conclusione, sono necessari ulteriori studi per identificare metodiche standardizzate applicabili allo studio della variabilità pressoria. Questo potrebbe consentire di ottenere una migliore comprensione della sua effettiva relazione con il rischio cardiovascolare e, di conseguenza, delle potenziali implicazioni terapeutiche, pur tenuto conto che, al momento, non disponiamo di farmaci ad azione esclusiva sulla variabilità pressoria<sup>2,19</sup>. In una recente rivisitazione critica del ruolo della variabilità pressoria nella stratificazione del rischio cardiovascolare, Asayama e Staessen<sup>23</sup> hanno concluso che nessuno degli indici di variabilità pressoria attualmente disponibili, compreso il rialzo pressorio mattutino, è in grado di ridefinire sostanzialmente il profilo di rischio cardiovascolare del paziente iperteso, in aggiunta a quanto già indicato dai valori pressori. Pertanto, nella stratificazione del rischio cardiovascolare, ci si dovrebbe concentrare sui livelli assoluti di pressione arteriosa, il fattore di rischio più rilevante e modificabile sia da misure non farmacologiche che, soprattutto, dal trattamento farmacologico<sup>23</sup>. Le Linee Guida della European Society of Cardiology e della European Society of Hypertension in merito alla



gestione clinica dell'ipertensione arteriosa confermano tale orientamento, in quanto la valutazione della variabilità pressoria è ritenuta utile soprattutto in un ambito di ricerca, pur potendo fornire utili informazioni complementari in alcune circostanze<sup>24</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Salvi P, Bilo G. Assessment and interpretation of blood pressure variability in a clinical setting. *Blood Press* 2013; 22:345-354
- 2) Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17:537
- 3) Parati G, Liu X, Ochoa JE, Bilo G. Prognostic relevance of blood pressure variability: role of long-term and very long-term blood pressure changes. *Hypertension* 2013; 62:682-684
- 4) Chadachan VM, Ye MT, Tay JC, Subramaniam K, Setia S. Understanding short-term blood-pressure-variability phenotypes: from concept to clinical practice. *Int J Gen Med* 2018; 11:241-254
- 5) Bilo G, Grillo A, Guida V, Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr Blood Press Control* 2018; 11:47-56
- 6) Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions. Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens* 2016; 34:1665-77
- 7) Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012; 60:369-377
- 8) Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz K, et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens* 2007; 25:2058-66
- 9) Rizzoni D, Agabiti-Rosei C. Relationships between blood pressure variability and indices of large artery stiffness: does the microvasculature play a role? *Hypertens Res* 2017; 40:348-350
- 10) Omboni S, Posokhov IN, Rogoza AN. Relationships between 24-h blood pressure variability and 24-h central arterial pressure, pulse wave velocity and augmentation index in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2017; 40:385-391
- 11) Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, Zulli R, Calebich S, Agabiti-Rosei E. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1992; 5:180-186
- 12) Laurent S. & Agabiti-Rosei E. The cross-talk between the macro- and the micro-circulation. In: *Early Vascular Aging (EVA): new directions in cardiovascular protection*. Nilsson P, Olsen MH & Laurent S Eds. 2015; 105-118
- 13) Rizzoni D, Porteri E, Platto C, Rizzardi N, De Ciuceis C, Boari GE et al. Morning rise of blood pressure and subcutaneous small resistance artery structure. *J Hypertens* 2007; 25:1698-1703
- 14) Rizzoni D, Agabiti-Rosei C, Agabiti-Rosei E. Hemodynamic consequences of changes in microvascular structure. *Am J Hypertens* 2017; 30:939-946

- 15) *Folkow B.* Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62:347-504
- 16) *Salveti M, Agabiti Rosei C, Pains A, Aggiusti C, Cancarini A, Duse S, Semeraro F, Rizzoni D, Agabiti Rosei E, Muiesan ML.* Relationship of wall-to-lumen ratio of retinal arterioles with clinic and 24-hour blood pressure. *Hypertension* 2014; 63:1110-15
- 17) *Pucci G, Battista F, Anastasio F, Schillaci G.* Morning pressor surge, blood pressure variability, and arterial stiffness in essential hypertension. *J Hypertens* 2017; 35:272-278
- 18) *Grassi G, Bombelli M, Brambilla G, Trevano FQ, Dell'oro R, Mancia G.* Total cardiovascular risk, blood pressure variability and adrenergic overdrive in hypertension: evidence, mechanisms and clinical implications. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14:333-338
- 19) *Parati G, Liu XI, Ochoa JE.* Clinical relevance of visit-to-visit blood pressure variability: impact on renal outcomes. *J Hum Hypertens* 2014; 28:403-409
- 20) *Ferreira JP, Duarte K, Pitt B, Dickstein K, McMurray JJV, Zannad F, Rossignol P.* Visit-to-visit blood pressure variation is associated with outcomes in a U-shaped fashion in patients with myocardial infarction complicated with systolic dysfunction and/or heart failure: findings from the EPHEBUS and OPTIMAAL trials. *J Hypertens* 2018; 36:1736-42
- 21) *Olesen TB, Pareek M, Stidsen JV, Blicher MK, Rasmussen S, Vishram-Nielsen JKK, et al.* Impact of age on the association between 24-h ambulatory blood pressure measurements and target organ damage. *J Hypertens* 2018; 36:1895-1901
- 22) *Rizzoni D, Castellano M, Muiesan ML, Porteri E, Agabiti Rosei E.* Beyond trough peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Press* 1997; 6:110-115
- 23) *Asayama K, Schutte R, Li Y, Hansen TW, Staessen JA.* Ambulatory and home blood pressure measurement in the management of hypertension. Blood pressure variability in risk stratification: what does it add? *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2014; 41:1-8
- 24) *Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1953-2041
- 25) *Hastie CE, Jeemon P, Coleman H, McCallum L, Patel R, Dawson J, et al.* Long-term and ultra-long-term blood pressure variability during follow-up and mortality in 14.522 patients with hypertension. *Hypertension* 2013; 62:698-705