

Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa nella pratica clinica

Fabio Angeli¹, Gianpaolo Reboldi², Salvatore Repaci¹, Marta Garofoli¹,
Matteo Casavecchia³, Giuseppe Ambrosio³, Paolo Verdecchia¹

¹Struttura Complessa di Cardiologia, ²Istituto di Medicina Interna, ³Struttura Complessa di Fisiopatologia Cardiovascolare, Ospedale S. Maria della Misericordia, Università degli Studi, Perugia

Key words:

Ambulatory blood pressure monitoring;
Hypertension;
Prevention; Prognosis;
Target organ damage.

Traditionally, diagnosis and management of arterial hypertension are based on blood pressure (BP) measurements taken in the physician's office. However, 24-h noninvasive ambulatory BP monitoring is increasingly used in patients with essential hypertension. Several prospective studies provided unequivocal evidence of an independent association between ambulatory BP and risk of cardiovascular disease in the general population and hypertensive patients. Ambulatory BP is a better predictor of cardiovascular morbidity and mortality than office BP after adjustment for traditional cardiovascular risk factors such as age, sex, smoking status, baseline office BP, and use of antihypertensive drugs.

The more accurate prognostic value of ambulatory BP may be related to the closer association with hypertension-related organ damage such as left ventricular mass, intima-media thickness, and microalbuminuria.

The superiority of ambulatory over clinic BP in predicting clinical outcome and the most appropriate way of interpreting results of ambulatory BP monitoring will be discussed in this review.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (6): 402-407)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 30 novembre 2007; accettato il 9 gennaio 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Fabio Angeli

Unità di Ricerca Clinica-
Cardiologia Preventiva
Struttura Complessa
di Cardiologia
Ospedale S. Maria
della Misericordia
Piazzale G. Menghini
06132 Perugia
E-mail:
fangeli@cardionet.it

Introduzione

Sebbene la diagnosi dell'ipertensione arteriosa si basi sulla rilevazione sfigmomanometrica, negli ultimi anni abbiamo assistito ad un sempre maggiore utilizzo nel trattamento del paziente iperteso del monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (PA) nelle 24 h.

Le attuali linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa¹ indicano che l'utilizzo del monitoraggio dovrebbe essere considerato nel caso venga riscontrata un'elevata variabilità pressoria durante la stessa visita o in visite differenti, oppure quando elevati valori di PA clinica siano riscontrati in soggetti a basso rischio cardiovascolare, nel caso esista una notevole discrepanza tra PA automisurata a domicilio e PA clinica sfigmomanometrica o quando sia presente un'ipertensione arteriosa resistente alla terapia.

Oltre a queste indicazioni "classiche", viene anche riconosciuta la maggiore abilità del monitoraggio della PA nelle 24 h rispetto alla semplice rilevazione sfigmomanometrica nel migliorare la stratificazione del rischio cardiovascolare del paziente iperteso².

Numerosi studi longitudinali¹, infatti, hanno dimostrato una stretta associazione

tra PA ambulatoriale e rischio cardiovascolare sia nella popolazione generale che nel paziente iperteso non trattato o in trattamento farmacologico antipertensivo. La capacità della PA ambulatoriale nel predire futuri eventi cardiovascolari sembra poi essere superiore alla PA clinica e allo stesso tempo indipendente da quest'ultima.

Lo scopo di questa rassegna è quello di discutere i potenziali vantaggi della PA ambulatoriale rispetto alla determinazione clinica nel predire il rischio cardiovascolare a cui il paziente iperteso è esposto, l'associazione tra PA ambulatoriale e danno d'organo da ipertensione arteriosa e l'utilizzo del monitoraggio ambulatoriale nel predire la sua regressione in corso di trattamento antipertensivo. In particolare verrà discusso quando utilizzare il monitoraggio ambulatoriale nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e come interpretarlo.

Monitoraggio ambulatoriale e danno d'organo

Il comune riscontro del cosiddetto "effetto da camice bianco" e la spontanea variabilità della PA riscontrata in ambulatorio sono fattori esplicativi della scarsa associa-

zione tra PA clinica e danno d'organo da ipertensione arteriosa sistemica. Parte della maggiore accuratezza prognostica del monitoraggio ambulatoriale rispetto alla tradizionale determinazione della PA può essere giustificata dalla più stretta associazione con la presenza di danno d'organo.

Già dal 1983, con i lavori di Drayer et al.³ e Deveux et al.⁴, era nota una più stretta correlazione tra PA ambulatoriale e massa ventricolare sinistra rispetto alla determinazione clinica.

Negli ultimi anni, sulla scorta di numerosi dati epidemiologici⁵⁻⁸, non solo si è sviluppato un generale consenso riguardo alla stretta associazione tra PA ambulatoriale e ipertrofia ventricolare sinistra ma si è anche dimostrata⁸ una stretta associazione tra la riduzione della massa ventricolare sinistra in corso di trattamento farmacologico antipertensivo e modificazioni della PA ambulatoriale (Figura 1). In particolare si è osservato che la riduzione della PA sistolica nelle 24 h è un importante fattore determinante del grado di regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. L'associazione tra le modificazioni della PA sistolica nelle 24 h e la riduzione della massa ventricolare sinistra è inoltre indipendente dalle modificazioni della PA diastolica e della PA differenziale nelle 24 h.

Oltre alla massa ventricolare sinistra, anche altri danni d'organo da ipertensione arteriosa, come la microalbuminuria e il tasso di escrezione dell'albumina⁹ e lo spessore medio-intimale¹⁰ si correlano più strettamente con la PA ambulatoriale che con la PA clinica.

Altro capitolo interessante per il suo notevole impatto prognostico nel paziente iperteso è la stretta associazione osservata tra rigidità arteriosa (marker subclinico di aterosclerosi) determinata tramite "pulse wave velocity" e PA ambulatoriale¹¹.

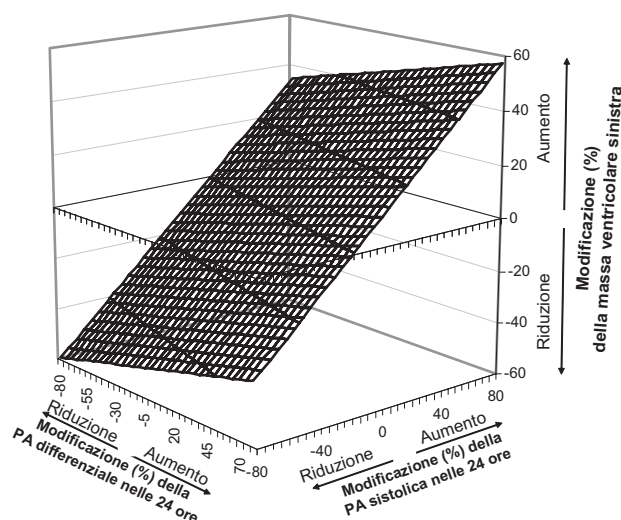


Figura 1. Associazione tra modificazioni della massa ventricolare sinistra durante trattamento farmacologico antipertensivo e modificazioni della pressione arteriosa (PA) ambulatoriale media sistolica e differenziale nelle 24 h.

Valore prognostico del monitoraggio ambulatoriale

Uno dei primi studi di popolazione che si è interessato del valore prognostico del monitoraggio ambulatoriale è l'Ohasama Study, condotto da Imai et al.^{12,13} in una cittadina nel nord del Giappone. Per la prima volta fu dimostrata la superiorità della PA ambulatoriale rispetto alla tradizionale PA clinica nel predire il rischio cardiovascolare in una coorte di soggetti anziani. La PA ambulatoriale è risultata infatti un fattore predittivo indipendente di futuri eventi cardiovascolari anche dopo aggiustamento per tradizionali fattori di rischio come l'età, il sesso, il fumo di sigaretta e la PA clinica basale. In particolare, i soggetti che rientravano nel quintile più alto di PA ambulatoriale sia sistolica che diastolica erano esposti ad un maggior rischio di incorrere in eventi cardiovascolari¹³.

Risultati analoghi sono stati osservati in numerosi altri studi prospettici^{2,14} che hanno peraltro dimostrato che la PA ambulatoriale è un fattore predittivo indipendente non solo di mortalità cardiovascolare ma anche di mortalità per tutte le cause e per cause sia cardio- che cerebrovascolari.

Pressione differenziale ambulatoriale

Una analisi dello studio PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) ha dimostrato che a parità di PA sistolica ambulatoriale, una progressiva diminuzione della PA diastolica ambulatoriale (ovvero un aumento della PA differenziale) si accompagna ad un aumento del rischio cardiovascolare indipendente dai valori di PA clinica¹⁵ soprattutto nei soggetti anziani. A parità di PA differenziale clinica, la probabilità di futuri eventi cardiovascolari maggiori è risultata tanto più elevata quanto più elevata era la PA differenziale nelle 24 h. In particolare, livelli di PA differenziale nelle 24 h >53 mmHg hanno identificato una popolazione di pazienti ipertesi a rischio cardiovascolare molto elevato¹⁵. Il valore prognostico avverso della PA differenziale nelle 24 h è risultato non solo molto potente, ma anche indipendente da quello di altri fattori di rischio come l'età, il sesso, il fumo di sigaretta, il diabete mellito e l'ipertrofia ventricolare sinistra¹⁵.

Pressione ambulatoriale in trattamento

Oltre all'impatto prognostico della PA ambulatoriale rilevata prima del trattamento antipertensivo, anche la PA ambulatoriale misurata durante trattamento farmacologico sembra essere un importante fattore prognostico¹⁶.

Sempre nel contesto dello studio PIUMA¹⁶, è stato valutato l'impatto prognostico della PA ambulatoriale in trattamento in una coorte di 790 pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale seguiti per un follow-up medio di 3.7 anni. Alla visita di follow-up, il 27% dei soggetti aveva raggiunto un adeguato controllo farmacologico della PA clinica (<140/90 mmHg) e il 37% aveva ottenuto una riduzione della PA ambulatoriale

media nel periodo diurno $<135/85$ mmHg. Dopo la visita di follow-up si sono documentati 58 nuovi eventi cardiovascolari con un tasso di eventi pari a 0.71 e 1.8 per 100 anni/paziente rispettivamente nel gruppo di soggetti con adeguato e scarso controllo della PA ambulatoriale. Lo scarso controllo della PA ambulatoriale ottenuto con la terapia farmacologica antipertensiva ha dimostrato una notevole capacità predittiva negativa sugli eventi cardiovascolari mentre un buon controllo della PA clinica è risultata solo marginalmente predittiva di una riduzione del rischio cardiovascolare¹⁶.

Ipertensione da camice bianco

Il termine di “ipertensione clinica isolata” o “ipertensione da camice bianco” (*white-coat hypertension*, WCH) viene comunemente utilizzato per indicare un’ipertensione arteriosa presente solo nello studio del medico, ma non nel corso delle 24 h¹⁷. Indipendentemente dalla terminologia utilizzata, i pazienti con WCH hanno una massa ventricolare sinistra sicuramente più bassa dei pazienti con valori più elevati di PA ambulatoriale. Al contrario, la massa ventricolare sinistra determinata all’ecocardiogramma sembra essere sostanzialmente sovrapponibile tra pazienti con WCH e soggetti normotesi sani¹⁸. Analoghi risultati sono stati ottenuti con altri segni di danno d’organo, come ad esempio lo spessore miointimale carotideo e la microalbuminuria¹⁸.

In considerazione della crescente attenzione mostrata dalla letteratura scientifica, un’indagine collaborativa tra studio PIUMA e studio HARVEST ha cercato di identificare i fattori predittivi di WCH prima dell’esecuzione del monitoraggio della PA nelle 24 h (probabilità pre-test). I fattori predittivi principali di WCH sono risultati il sesso femminile, lo stato di non fumatore e valori solo lievemente elevati di PA clinica¹⁹.

Per quanto riguarda il valore prognostico della WCH, nella letteratura scientifica è scaturito negli ultimi anni un importante dibattito. Sono emersi dubbi sul fatto che i pazienti ipertesi con ipertensione arteriosa alla misurazione pressoria sfigmomanometrica tradizionale e normali valori pressori al monitoraggio della PA nelle 24 h fossero realmente assimilabili ai soggetti normotesi sani in termini di rischio cardiovascolare. Un importante aspetto è rappresentato dalla differente definizione della WCH nei diversi studi. Si riscontrano, infatti, definizioni di WCH estremamente variabili da studio a studio. Ovviamente, una definizione restrittiva della WCH, cioè basata su bassi livelli di PA ambulatoriale ($<130/80$ mmHg nel periodo diurno) ha il potenziale svantaggio di identificare pochi soggetti ipertesi come WCH, controbalanciato dal vantaggio di identificare soggetti con bassi livelli di PA ambulatoriale, e pertanto potenzialmente a basso rischio cardiovascolare. Al contrario, una definizione allargata, cioè basata su più elevati livelli di PA ambulatoriale ($<135/85$ mmHg o $<140/90$ mmHg durante le ore diurne) ha la potenziale capacità di identificare un più alto numero di

soggetti ipertesi come WCH, controbalanciato tuttavia dallo svantaggio di identificare soggetti con più elevati livelli di PA ambulatoriale, e pertanto potenzialmente a più elevato rischio cardiovascolare¹⁹.

In una analisi dello studio PIUMA pubblicata qualche anno fa su *Lancet*²⁰, il rischio di eventi cardiovascolari maggiori non è risultato statisticamente dissimile tra soggetti normotesi e pazienti con WCH definiti da valori di PA ambulatoriale diurna <130 mmHg per la PA sistolica e <90 mmHg per la PA diastolica. Al contrario, nei pazienti ipertesi con WCH con più elevati valori di PA ambulatoriale, il rischio di eventi cardiovascolari maggiori è aumentato progressivamente fino a livelli non distinguibili da quelli dei soggetti con ipertensione ambulatoriale¹⁹.

Recentemente, uno studio collaborativo internazionale²¹, che ha incluso pazienti dagli Stati Uniti, Italia e Giappone, ha dimostrato che per quanto riguarda il rischio di ictus, i soggetti con WCH sembrano non avere un rischio molto dissimile dai soggetti normotesi. Comunque nel corso del follow-up, il rischio di incorrere in un evento cerebrovascolare tende a raggiungere quello dei pazienti con ipertensione ambulatoriale dopo il nono anno di follow-up indicando che probabilmente la WCH potrebbe non essere una condizione del tutto benigna nel lungo termine (Figura 2). Peraltro, un recente studio di popolazione che ha cumulato diverse casistiche esaminate in varie parti del mondo non ha confermato il reperto di aumentato rischio cardiovascolare a lungo termine nei pazienti con WCH²².

Per tale motivo è ragionevole concludere che il trattamento antipertensivo non sia strettamente necessario nei soggetti con WCH (la cui corretta definizione si basa su valori di PA ambulatoriale diurna $<135/85$ mmHg o meglio ancora $<130/80$ mmHg). Sulla base delle evidenze disponibili, di solito si suggerisce di implementare le modificazioni dello stile di vita ricordandosi, co-

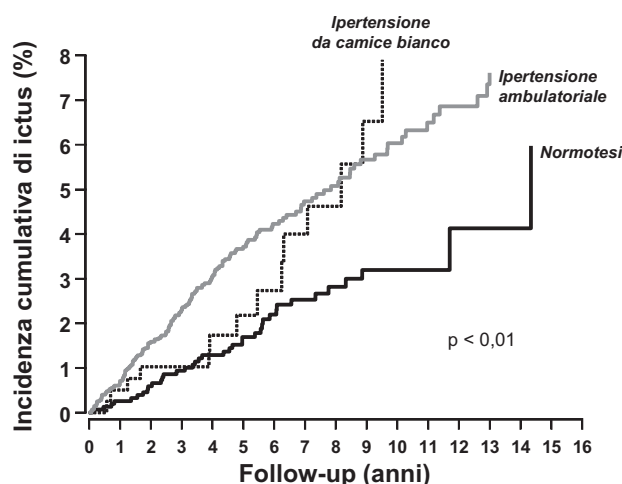


Figura 2. Incidenza cumulativa di ictus in soggetti normotesi, pazienti con ipertensione ambulatoriale e soggetti con ipertensione da camice bianco. Risultati di uno studio collaborativo internazionale che include pazienti dagli Stati Uniti, Italia e Giappone.

munque, che una considerevole proporzione di soggetti con WCH possono avere un aumentato rischio cardiovascolare per la concomitanza di altri fattori di rischio cardiovascolare come il diabete, il fumo di sigaretta e la dislipidemia.

Ritmo circadiano della pressione arteriosa ambulatoriale

La monitorizzazione invasiva della PA con tecnica "beat-to-beat" ha dimostrato che la PA è caratterizzata da un pattern circadiano con valori che tendono ad aumentare nelle ore diurne e a diminuire nel periodo notturno^{23,24}. In questo contesto, il monitoraggio ambulatoriale risulta un valido ed efficace strumento per analizzare le differenze pressorie tra il giorno e la notte. In base alla diversa entità del calo pressorio tra giorno e notte, i pazienti ipertesi vengono suddivisi in "dipper" e "non-dipper". Comunemente, i soggetti "non-dipper" vengono individuati da un calo pressorio tra il periodo diurno e notturno <10%²⁵.

Per quanto riguarda il danno d'organo indotto dall'ipertensione, un'analisi dello studio PIUMA condotta su una vasta casistica²⁶ ha dimostrato, per la prima volta, che la massa ventricolare sinistra risulta più elevata nei pazienti ipertesi "non-dipper" che in quelli "dipper" e che tale differenza persiste anche dopo aggiustamento per diverse variabili confondenti.

Numerosi studi prospettici hanno dimostrato inequivocabilmente che i soggetti "non-dipper" hanno un rischio di eventi cardiovascolari maggiori superiore ai pazienti con conservato calo pressorio giorno-notte².

La differenza prognostica tra "dipper" e "non-dipper" permane statisticamente significativa anche dopo aggiustamento per una serie di covariate includenti il diabete mellito, l'età e la PA sistolica ambulatoriale nelle 24 h²⁷.

In termini pratici, tuttavia, il valore della condizione di "non-dipper" deve essere anche considerato alla luce dei possibili effetti di disturbo al paziente causato

dallo strumento utilizzato per la monitorizzazione durante le ore notturne.

Una recente analisi dello studio PIUMA²⁸ ha dimostrato che una proporzione non trascurabile (circa il 14%) di soggetti ipertesi sottoposti a monitoraggio ambulatoriale riferiscono una privazione del sonno >2 h rispetto al normale. In questo caso, il valore prognostico negativo dello stato di "non-dipper" sembra essere mitigato o del tutto assente²⁸.

Come interpretare il monitoraggio ambulatoriale

Tra le componenti derivabili dal monitoraggio ambulatoriale della PA, i valori pressori sistolici e diastolici medi nelle 24 h, durante le ore diurne e durante le ore notturne sono le variabili che in questi ultimi anni sono state più indagate come determinanti prognostici.

Nonostante sia presente un consenso generale sul valore prognostico della PA ambulatoriale media, ancora non è presente unanime accordo su quali cut-off debbano essere utilizzati nella pratica clinica per identificare soggetti con pattern pressori ambulatoriali normali.

Nella Tabella 1 sono riportati i valori di riferimento per il monitoraggio della PA nelle 24 h desunti dai principali studi prospettici². Una PA media diurna <135/85 mmHg è generalmente considerata normale mentre valori <130/80 mmHg sono da considerare ottimali¹⁷.

Per la corretta interpretazione del monitoraggio nella comune pratica clinica, una semplice "flow-chart" da utilizzare è rappresentata in Figura 3^{29,30}. Tale "flow-chart" dovrebbe essere applicata solo nei soggetti con diagnosi sfigmomanometrica tradizionale di ipertensione arteriosa e non ancora in trattamento farmacologico. In particolare, il monitoraggio ambulatoriale della PA dovrebbe essere riservato a pazienti non trattati con ipertensione clinica e PA domiciliare automisurata

Tabella 1. Valori di riferimento della pressione arteriosa (PA) ambulatoriale desunti da studi prospettici².

Componenti pressorie	Tipo di misurazione	Valori di riferimento
PA media		
Studio Northwick Park	Intrararteriosa	140/90 mmHg
Kario et al.	Non invasiva nelle 24 h	130/80 mmHg
Ohasama Study	Non invasiva nelle 24 h	134/78 mmHg
Studio PIUMA	Non invasiva ore diurne	130/80 mmHg
Studio Syst-Eur	Non invasiva ore diurne (sistolica)	160 mmHg
Studio OvA	Non invasiva nelle 24 h (sistolica)	135 mmHg
Calo pressorio giorno-notte		
Studio PIUMA	Modificazione pressoria	10%
Zweiker et al.	Modificazione pressoria	10%
Studio PIUMA	Modificazione pressoria	0%
Ohasama Study	Modificazione pressoria	0%
PA differenziale		
Studio PIUMA	Non invasiva nelle 24 h	53 mmHg
Studio Northwick Park	Intrararteriosa nelle 24 h	70 mmHg

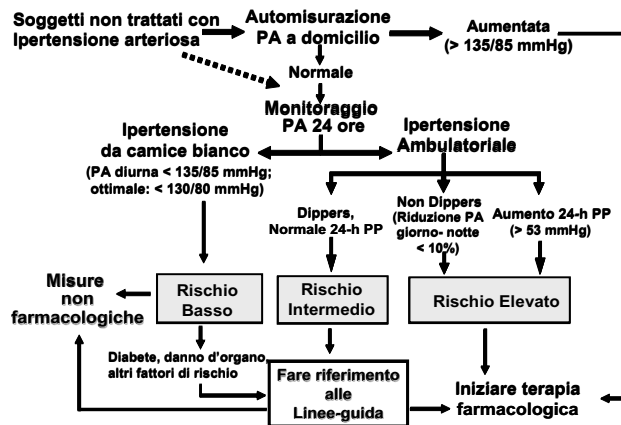


Figura 3. Flow-chart per l'interpretazione dei risultati del monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (PA) in soggetti affetti da ipertensione arteriosa non in trattamento farmacologico antipertensivo^{29,30}. PP = pulse pressure.

nella norma (<135/85 mmHg), sebbene alcuni esperti siano del parere di raccomandare tale metodica praticamente in tutti i soggetti ipertesi non trattati.

Come primo passo, è utile valutare la PA ambulatoriale durante le ore diurne. Nei pazienti con PA <135/85 mmHg (sebbene valori pressori <130/80 mmHg possano essere considerati ottimali) può essere posta diagnosi di WCH. I soggetti con WCH potrebbero necessitare soltanto di misure non farmacologiche, a meno che non esista danno d'organo (piuttosto raro in questa condizione), diabete mellito o altri fattori di rischio associati. In quest'ultimo caso il monitoraggio della PA nelle 24 h non appare decisivo per la stratificazione del rischio e l'ovvia raccomandazione è quella di attenersi alle linee guida internazionali per la gestione del paziente iperteso.

Nei soggetti con valori pressori diurni $\geq 135/85$ mmHg (diagnosi di "ipertensione arteriosa ambulatoriale") si dovrebbero esaminare il calo della PA dal giorno alla notte e il valore di PA differenziale nelle 24 h. Se presente lo stato di "non-dipper" (calo pressorio giorno-notte <10%) oppure una pressione differenziale >53 mmHg può configurarsi una condizione di elevato rischio cardiovascolare e il paziente dovrebbe iniziare il trattamento farmacologico.

Nei soggetti, invece, con ipertensione ambulatoriale elevata ma con normale calo pressorio giorno-notte e normali livelli di pressione differenziale nelle 24 h, il livello di rischio cardiovascolare definito dal monitoraggio ambulatoriale della PA è verosimilmente di grado intermedio e ci si dovrebbe attenere alle linee guida internazionali.

Sebbene anche nei soggetti in trattamento farmacologico la PA ambulatoriale sembra essere superiore alla PA clinica per la stratificazione del rischio cardiovascolare¹⁶, la pressione automisurata a domicilio può essere una valida alternativa per motivi di costi al monitoraggio ambulatoriale della PA nelle valutazioni a lungo termine.

Nel caso di ipertensione arteriosa resistente alla politerapia, eccessiva variabilità pressoria, incongruenza tra livelli pressori ed entità del danno d'organo nel singolo paziente, il monitoraggio pressorio nelle 24 h dovrebbe comunque essere utilizzato ricordandosi che la terapia in atto non deve essere modificata, né tanto meno sospesa, il giorno in cui viene seguito il monitoraggio della PA nelle 24 h.

Riassunto

Sebbene la diagnosi e il trattamento del paziente iperteso siano basati sulla rilevazione sfigmomanometrica della pressione arteriosa (PA), negli ultimi anni abbiamo assistito ad un sempre maggior utilizzo del monitoraggio ambulatoriale della PA nelle 24 h. Numerosi studi prospettici hanno dimostrato il valore prognostico della PA ambulatoriale sul rischio cardiovascolare sia nella popolazione generale che nel paziente iperteso sia in trattamento che non in trattamento farmacologico antipertensivo. La PA ambulatoriale ha una capacità di predire il rischio cardiovascolare anche dopo aggiustamento per altri fattori di rischio cardiovascolare tradizionali come l'età, il sesso, il fumo di sigaretta e la PA clinica basale.

La maggiore accuratezza nel predire futuri eventi cardiovascolari della PA ambulatoriale rispetto a quella clinica può essere legata alla più stretta associazione con i danni d'organo da ipertensione arteriosa come l'ipertrofia ventricolare sinistra, la microalbuminuria e lo spessore medio-intimale.

Lo scopo della presente rassegna è quello di discutere i vantaggi in termini prognostici dell'utilizzo della PA ambulatoriale rispetto a quella clinica fornendo concetti pratici per la corretta interpretazione del profilo pressorio nelle 24 h.

Parole chiave: Danno d'organo; Ipertensione arteriosa; Monitoraggio ambulatoriale; Prevenzione; Prognosi.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Francesca Saveri e Carla Jasper per il supporto segretariale. Si ringrazia l'Associazione Umbria Cuore e Ipertensione per il supporto economico.

Bibliografia

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 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* 2007; 25: 1105-87.
2. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Porcellati C. Ambulatory blood pressure monitoring and prognosis in the management of essential hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1: 79-89.
3. Drayer JJ, Weber MA, DeYoung JL. BP as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Intern Med* 1983; 143: 90-2.
4. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983; 68: 470-6.
5. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Multiple standard-

- ized clinic blood pressures may predict left ventricular mass as well as ambulatory monitoring. A metaanalysis of comparative studies. *Am J Hypertens* 1995; 8 (5 Pt 1): 533-40.
6. Mancia G, Gamba PL, Omboni S, et al. Ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens Suppl* 1996; 14: S61-S68.
7. Gosse P, Ansoborlo P, Jullien VV, Lemetayer P, Clementy J. Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy. *Blood Press Monit* 1997; 2: 70-4.
8. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Guerrieri M, Benemio G, Porcellati C. Does the reduction in systolic blood pressure alone explain the regression of left ventricular hypertrophy? *J Hum Hypertens* 2004; 18 (Suppl 2): S23-S28.
9. Palatini P, Graniero GR, Mormino P, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension. Results from the Hypertension and Ambulatory Recording Venetian Study (HARVEST Study). *Am J Hypertens* 1996; 9 (4 Pt 1): 334-41.
10. Zanchetti A, Bond MG, Henning M, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998; 16: 949-61.
11. Asmar RG, Brunel PC, Pannier BM, Lacolley PJ, Safar ME. Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1066-70.
12. Imai Y, Ohkubo T, Tsuji I, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure measurements in comparison to screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *Blood Press Monit* 1996; 1 (Suppl 2): S51-S58.
13. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J Hypertens* 1997; 15: 357-64.
14. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
15. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 983-8.
16. Verdecchia P, Reboldi G, Porcellati C, et al. Risk of cardiovascular disease in relation to achieved office and ambulatory blood pressure control in treated hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 878-85.
17. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al, for the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23: 697-701.
18. Angeli F, Verdecchia P, Gattobigio R, Sardone M, Reboldi G. White-coat hypertension in adults. *Blood Press Monit* 2005; 10: 301-5.
19. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. The clinical significance of white-coat and masked hypertension. *Blood Press Monit* 2007; 12: 387-9.
20. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. White-coat hypertension. *Lancet* 1996; 348: 1444-5.
21. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, et al. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 203-8.
22. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, et al, for the IDACO Investigators. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7030 individuals. *J Hypertens* 2007; 25: 1554-64.
23. Littler WA, West MJ, Honour AJ, Sleight P. The variability of arterial pressure. *Am Heart J* 1978; 95: 180-6.
24. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53: 96-104.
25. Pickering TG. How should the diurnal changes of blood pressure be expressed? *Am J Hypertens* 1995; 8: 681-2.
26. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-36.
27. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Porcellati C. Nocturnal pressure is the true pressure. *Blood Press Monit* 1996; 1 (Suppl 2): S81-S85.
28. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Reboldi G. Ambulatory blood pressure and cardiovascular outcome in relation to perceived sleep deprivation. *Hypertension* 2007; 49: 777-83.
29. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844-51.
30. Verdecchia P, Angeli F. How can we use the results of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice? *Hypertension* 2005; 46: 25-6.