

## MONITORAGGIO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA PER 24 ORE: INDICAZIONI E UTILITÀ NELLA IRC PRE-DIALITICA

S. Borrelli, L. De Nicola, R. Scigliano, D. Baldanza, V. Bertino, R. Sosio, P. D'Angiò, M. Calabria, G. Conte, R. Minutolo

Cattedra di Nefrologia, Il Università degli Studi, Napoli

### Diagnostic role of ambulatory blood pressure monitoring in non-dialysis CKD patients

*In chronic kidney disease, blood pressure control is a major aim of therapy to slow down renal disease progression and reduce the cardiovascular risk. Ambulatory blood pressure monitoring is a valid tool to define the prognosis and indicated therapy for hypertension. It allows to detect blood pressure patterns such as the white-coat effect, resulting in a better definition of the cardiovascular risk profile. Description of the circadian pressure rhythm, moreover, may reveal the presence of physiological nocturnal loss (dipping status). Recently, it has been demonstrated that a non-dipping status is associated with a higher risk of end-stage renal disease and more rapid progression of kidney disease independent of blood pressure control. Furthermore, longitudinal studies have demonstrated that a non-dipping status is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality in the general population and in hypertensive patients. We have less information on this issue in chronic kidney disease. In this high-risk subgroup of hypertensive patients, it remains ill-defined whether ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular outcomes better than in-office measurement. (G Ital Nefrol 2007; 24: 558-64)*

### KEY WORDS:

Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Chronic Kidney Disease, Dipping Status, White Coat Hypertension

### PAROLE CHIAVE:

Insufficienza renale cronica, Iperensione da camice bianco, Registrazione pressoria ambulatoriale, Ritmo pressorio circadiano

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Luca De Nicola  
Professore Associato di Nefrologia  
Il Università degli Studi di Napoli  
Via S.A. Capodimonte, 46  
80131 Napoli  
e-mail: luca.denicola@unina2.it

### INTRODUZIONE

Il controllo ottimale dell'ipertensione arteriosa nell'Insufficienza Renale Cronica (IRC) in fase conservativa rappresenta oggi il principale goal terapeutico per rallentare la progressione della malattia renale (1, 2). Esso si rende ancor più necessario se si tiene conto dell'elevato rischio di mortalità cardiovascolare che tende ad aumentare con il ridursi del filtrato glomerulare (3) e la cui incidenza è di gran lunga più frequente rispetto all'evento dialisi (4).

La maggior parte delle nostre conoscenze sui rischi correlati all'ipertensione arteriosa e sui benefici del trattamento derivano dal tradizionale metodo di misurazione con sfigmomanometro, che, basandosi in genere su una misurazione mattutina, può risultare inadeguato a valutare con precisione il carico pressorio nei pazienti a più alto rischio cardio-vascolare. Per tale motivo è stato suggerito un uso più frequente del monitoraggio della pressione arteriosa (PA) per 24 ore nei pazienti con ridotta funzione renale (5).

Introdotta da più di 30 anni nella pratica clinica, ABPM (dall'acronimo inglese *Ambulatory Blood*

*Pressure Monitoring*) rappresenta uno strumento di monitoraggio, non invasivo e di semplice impiego, utile per una migliore definizione della diagnosi e della prognosi dell'ipertensione arteriosa. Numerosi studi longitudinali eseguiti nella popolazione generale e con ipertensione essenziale hanno dimostrato il maggior potere prognostico dell'ABPM rispetto alla misurazione tradizionale (6-8). Studi recenti hanno confermato la superiorità in termini prognostici dell'ABPM rispetto alla misurazione convenzionale nei pazienti con IRC (9-11).

### TECNICA DI MISURAZIONE

Attualmente sono disponibili dispositivi automatici in grado di registrare la PA per più di 24 ore mentre i pazienti svolgono le loro normali attività quotidiane. Gli apparecchi hanno dimensioni e peso contenuti, per cui possono essere facilmente trasportati (collegati ad una cintura o ad una tracolla), si connettono mediante un tubo di gomma, ad un bracciale, montato preferibilmente sul braccio non dominante. Il bracciale dello

sfigmomanometro deve essere della misura adeguata alle dimensioni del braccio (nel soggetto adulto normale: 12 x 26 cm), poiché un bracciale troppo piccolo sovrastima la PA ("Cuff Hypertension"), mentre un bracciale di dimensioni maggiori la sottostima. In genere, le misurazioni pressorie si ritengono attendibili, quando confrontate con quelle rilevate mediante sfigmomanometro a mercurio prima che inizi il monitoraggio, la differenza non superi i 5 mmHg. I dispositivi sono normalmente programmati per misurazioni da effettuare ogni 15-30 minuti nel corso delle ore diurne e del riposo notturno. Al termine delle 24 ore di monitoraggio, le registrazioni vengono rielaborate al computer. Utile all'interpretazione dei dati è il diario clinico, sul quale il paziente riporta l'ora del sonno e del risveglio, del pranzo e della cena, l'ora di somministrazione di farmaci e tutti i possibili fattori che possono influenzare la misurazione (riposo pomeridiano, attività fisica intensa, ecc.), nonché eventuali sintomi. Possibili cause di insuccesso dell'esame possono essere dovute alla presenza di aritmie cardiache, come la fibrillazione atriale, oppure ad un polso particolarmente debole, come in caso di stenosi aortica (12).

### TEST DI VERIFICA

#### 1) L'ABPM è:

- La misurazione domiciliare della PA
- Il monitoraggio ECG delle 24 ore
- La misurazione della PA nell'ambulatorio di Medicina Generale
- Tutte le risposte precedenti sono vere
- Nessuna delle risposte precedenti è vera.

#### 2) L'ABPM permette:

- La diagnosi dell'ipertensione da camice bianco
- La definizione del profilo circadiano della PA
- La diagnosi del non *dipping status*
- Tutte le precedenti sono vere
- Nessuna delle risposte precedenti è vera.

#### 3) Un bracciale più piccolo rispetto alle dimensioni del braccio determina:

- Sovrastima della PA
- Sottostima della PA
- Non influenza la misurazione
- Eccessivo dolore durante la misurazione
- Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

**TABELLA I - PRINCIPALI INDICAZIONI AL MONITORAGGIO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA DELLE 24 ORE NEI PAZIENTI CON IRC**

- Sospetta ipertensione da camice (*White-coat effect*)
- Sospetta ipertensione mascherata (*Masked Hypertension*)
- Valutazione del profilo circadiano della pressione arteriosa (*dipping status*)
- Valutazione della resistenza al trattamento anti-ipertensivo.
- Diabete Mellito
- Episodi di ipotensione sintomatica
- Disfunzione autonoma

**TABELLA II - LIVELLI PRESSORI DI NORMALITÀ RACCOMANDATI PER IL MONITORAGGIO PRESSORIO DELLE 24 ORE NEGLI ADULTI (REF. 12)**

	Ottimale	Normale	Anormale
Giorno	< 130/80	< 135/85	> 140/90
Notte	< 115/65	< 120/70	> 125/85

### SIGNIFICATO CLINICO DELL'ABPM

L'ABPM può fornire al clinico informazioni utili e del tutto peculiari rispetto alle semplici misurazioni cliniche, quali l'identificazione di specifici *pattern* pressori, la valutazione della media dei valori pressori riscontrati nel corso di tutte le 24 ore, il ritmo circadiano della PA (ipertensione notturna, rialzo pressorio al risveglio) e della frequenza cardiaca, la variabilità pressoria, la durata d'azione dei farmaci antiipertensivi.

Attualmente le possibili indicazioni all'ABPM sono quelle indicate in Tabella I.

I livelli di normalità raccomandati dalle Linee Guida Internazionali per l'ABPM sono riportati in Tabella II. Tuttavia, si deve tener presente che nei pazienti con profilo di rischio cardiovascolare più elevato, come i pazienti affetti da IRC, in cui sono auspicabili livelli di normalità inferiori a quelli consigliati nella popolazione adulta, non ci sono, tuttora, sufficienti studi longitudinali adeguati (12). È stato accertato che la pressione clinica misurata dal sanitario in ambulatorio (*Office Blood Pressure, OBP*) sovrastima generalmente l'ABP, ad eccezione per i valori pressori più bassi, ai quali la correlazione si inverte, per cui l'OBP sottostima l'ABP (13).

Il confronto tra l'OBP e l'ABP consente l'identificazione di *pattern* pressori associati ad un diverso rischio cardiovascolare. Pazienti con valori pressori elevati in clinica e normali all'ABPM identificano la cosiddetta ipertensione da camice (*White-Coat Hypertension*),

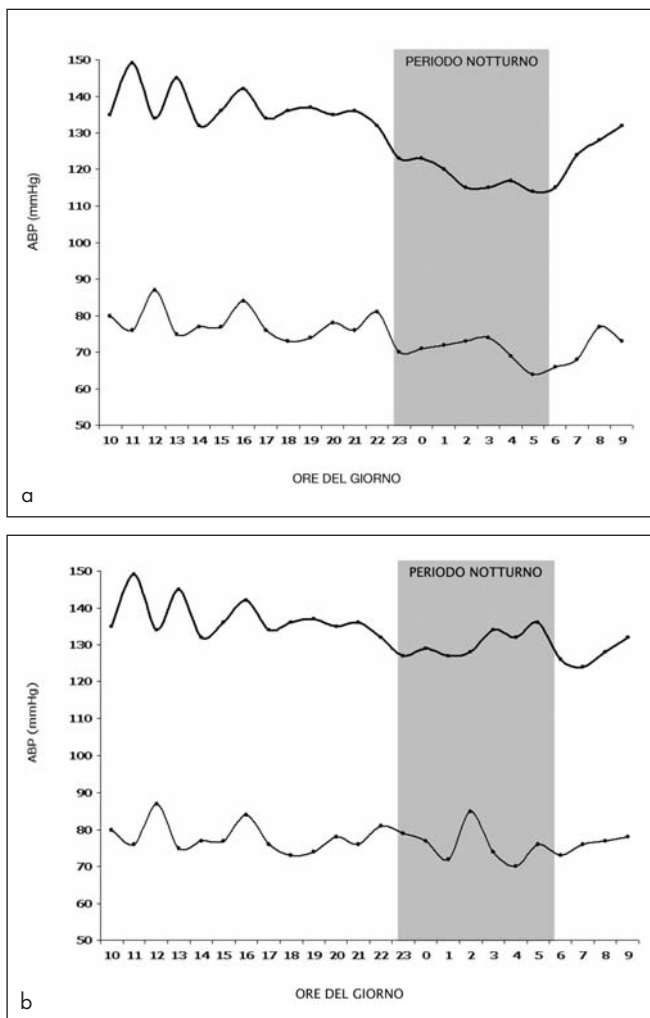


Fig. 1 - Profili circadiani della pressione arteriosa. Pannello superiore: profilo dipper; pannello inferiore: profilo non-dipper.

entità nosologica, ancora oggetto di discussione, che viene considerata attualmente una condizione con prognosi non ben definita, dato che presenta un ridotto rischio cardiovascolare rispetto ai veri ipertesi (14), ma che può evolvere in ipertensione stabile (15). Nella popolazione ipertesa in trattamento, l'ABPM può suggerire eventuale resistenza alla terapia antiipertensiva, identificando i falsi resistenti, che hanno lo stesso profilo dell'ipertensione da camice, cioè un rischio ridotto rispetto ai veri resistenti (16). In un nostro recente lavoro condotto su 290 pazienti con IRC in fase predialitica sottoposti a misurazione ambulatoriale è stato riportato che nell'IRC il fenomeno della WCH è molto frequente (30%). In particolare è stato osservato che se si considera lo stesso *target* sia per l'OBP sia per l'ABP, la prevalenza del raggiungimento di PA < 130/80 mmHg risulta più che raddoppiata con la misurazione ambulatoriale rispetto a quella tradizionale (17). Questo risulta-

to potrebbe rendere conto di un atteggiamento terapeutico meno aggressivo del clinico nel raggiungimento del target pressorio, tollerando quindi valori in clinica alti in presenza di valori all'ABP normali.

Viene definita, invece, ipertensione mascherata (*Masked Hypertension*), la presenza di OBP normale e ABP alta, che si associa ad un rischio maggiore di *Ictus Cerebri* (18).

L'ABPM permette la definizione del profilo circadiano della PA. L'andamento normale di una misurazione giornaliera, illustrata nella Figura 1a, mostra durante il riposo notturno un calo fisiologico della PA del 10-20% rispetto a quella diurna. L'assenza del calo fisiologico notturno identifica il fenomeno del "non dipping" (Fig. 1b). In termini pratici la diagnosi si basa sul riscontro di un rapporto tra PA media notturna e PA media diurna compreso tra 0.9 e 1. Quando i valori notturni superano quelli diurni il paziente viene definito *reverse dipper*, mentre se il calo notturno risulta eccessivo (> 20%) il paziente viene definito *extreme dipper*. Nella Tabella III sono definiti i possibili profili derivanti dall'analisi del ritmo circadiano della PA e il significato prognostico dei diversi profili. I numerosi studi condotti sui pazienti senza IRC dimostrano che l'assenza del calo pressorio notturno si associa ad una più elevata mortalità e morbilità cardio-vascolare. In particolare, è stato osservato che i pazienti normotesi *non-dipper* hanno un rischio di morte praticamente equivalente alla popolazione ipertesa *dipper* (8, 19). La presenza dell'ipertensione e del *non dipping status* determina un effetto moltiplicativo sulla mortalità cardiovascolare (8, 19).

Tra le più recenti applicazioni dell'ABPM è stato proposto un nuovo indice di distensibilità arteriosa: l'AASI (*Ambulatory Arterial Stiffness Index*) che deriva dal coefficiente angolare (*slope*) risultante dalla correlazione di tutte le misurazioni di pressione diastolica, effettuate nell'arco del periodo di monitoraggio, con le rispettive misurazioni di pressione sistolica (AASI = 1-*slope*). L'AASI si correla in maniera diretta con la *pulse wave velocity* che rappresenta il metodo di riferimento per la stima della rigidità vasale, fattore predittivo di morbilità e mortalità cardiovascolare nella popolazione generale ed ipertesa (20, 21).

#### TEST DI VERIFICA

##### 4) Viene definito *non dipping*:

- Insonnia notturna
- Ipertensione notturna
- L'assenza del calo pressorio notturno
- La presenza del calo pressorio notturno
- L'aumento della pressione arteriosa al risveglio.

**5) La diagnosi della presenza del dipping notturno si basa sul riscontro di:**

- Rapporto PA notturna/PA diurna compreso tra 0.8 e 0.9
- Prodotto PA notturna X PA diurna compreso tra 0.8 e 0.9
- Rapporto PA diurna/PA notturna compreso tra 0.8 e 0.9
- Rapporto (PA diurna-PA notturna)/PA diurna compreso tra 0.8 e 0.9
- Sono vere la a e la d.

**6) L'ipertensione da camice è definita da:**

- Clinica normale ed ABPM alterato
- Clinica normale ed ABPM normale
- Clinica alterata ed ABPM normale
- Clinica alterata ed ABPM alterata
- Normotensione diurna ed ipertensione notturna.

**ABPM E PROGRESSIONE DELL'IRC**

L'ABPM risulta avere un maggiore potere prognostico sulla progressione renale rispetto alla misurazione convenzionale. In uno studio eseguito su una *coorte* di 232 veterani costituita per il 96% da maschi, 20% di afro-americani, 35% diabetici, con una funzione renale media di 48 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, e con *follow-up* di 3.5 anni, nei pazienti con valori di pressione sistolica superiore a 130 mmHg sia alla misurazione in ambulatorio (OBP > 130 mmHg) che all'ABPM si riscontrava un aumentato rischio cumulativo di entrare in dialisi rispetto a pazienti con ipertensione in clinica ma con ABPM normale (8). In un'analisi multivariata effettuata sulla stessa *coorte* di pazienti, si dimostrava che esisteva una più forte correlazione tra la proteinuria, riconosciuto *marker* di progressione renale, e l'ipertensione sistolica ottenuta con l'ABPM, rispetto all'OBP (22).

Anche le alterazioni del ritmo circadiano sembrano influenzare la prognosi renale; studi osservazionali eseguiti su pazienti nefropatici suggeriscono che l'assenza del calo fisiologico notturno della PA rappresenta un fattore di progressione renale. I primi studi effettuati negli anni '90 erano gravati da limiti campionari e metodologici (23-25). Nello studio di Timio, eseguito su 48 pazienti ipertesi con filtrato glomerulare inferiore a 60 mL/min, i 28 pazienti *non-dipper* presentavano una più rapida progressione della malattia renale rispetto ai 20 pazienti *dipper*, sebbene i *non-dipper* presentavano anche valori di ABP più elevati (23); il lavoro di Farmer, mediante analisi retrospettiva su 26 pazienti con nefropatia diabetica con una mediana di *follow-up* di 6 anni, verificava che il tasso di declino della funzione renale era più alto nei pazienti *non-dipper* rispetto ai *dipper* (24), mentre nello studio di Csiky si osservava che in 95 pazienti affetti da nefropatia da IgA in normofunzione renale seguiti per 36 mesi, i pazienti normotesi *non-dipper* avevano un significativo aumento della creatinemia rispetto ai pazienti normotesi *dipper* (25).

Recentemente sono stati pubblicati studi metodologicamente più adeguati sull'ipotesi della correlazione diretta tra il mancato calo della PA durante le ore di sonno e il peggioramento della funzione renale. In particolare Davidson et al. hanno condotto uno studio su 322 pazienti con lieve alterazione renale (FG di circa 80 mL/min). Dopo un *follow-up* di circa 3.2 anni, si osservava che nei 137 pazienti *dipper* la funzione renale restava stabile rispetto ai 185 pazienti *non-dipper*, nei quali si verificava un significativo peggioramento della malattia renale; il rischio di peggioramento della funzione renale risultava aumentato anche dopo aggiustamento per i maggiori fattori di progressione renale noti (10). Nella *coorte* di 232 veterani di Agarwal si dimostrava anche che i pazienti con rapporto notte/giorno più elevato presentavano un rischio crescente di ingresso in dialisi (9). Quanto detto assume ancor maggior rilievo se si tiene presente l'impatto del *non dipping* sulla popo-

**TABELLA III - DEFINIZIONE DEI PROFILI PRESSORI CIRCADIANI**

	Definizione	Rapporto Giorno/Notte	Prognosi
DIPPER	Presenza del calo pressorio notturno	0.9-0.8	
NON-DIPPER	Assenza del calo pressorio notturno	0.9-1	Aumento della progressione dell'IRC Aumento della mortalità cardiovascolare
INVERSE DIPPER	Inversione del ritmo circadiano	> 1	Aumento della mortalità cardiovascolare
EXTREME DIPPER	Estremo calo pressorio notturno	> 0.8	Aumento dell'incidenza dell'ictus



lazione renale, infatti, se la prevalenza del fenomeno è di circa il 20% nella popolazione generale, questo aumenta al 50% nei pazienti con IRC (17) e maggiore del 70% nella popolazione in dialisi (26). Esisterebbe, infatti, una correlazione diretta tra il rapporto notte/giorno della PA e i livelli plasmatici di creatinina e tra il concomitante aumento della prevalenza dei *non-dipper* e il ridursi del filtrato glomerulare (24). Le possibili ragioni dell'elevata frequenza del fenomeno nei pazienti renali sono da ricercare probabilmente nell'aumentata sodio-sensibilità. A sostegno di questa ipotesi esiste l'evidenza, seppur limitata a pazienti ipertesi senza IRC, che la dieta iposodica e la terapia con diuretici tiazidici corregge tale fenomeno (27, 28). Tuttavia, altre possibili cause sono rappresentate da disturbi del sonno, disfunzioni autonome, inattività fisica diurna, anormale attività di diversi ormoni e neuromediatrici (catecolamine, renina, angiotensina, aldosterone, insulina, ANP, PTH) che si possono associare alla riduzione della funzione renale (29).

### ABPM E RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELL'IRC

In letteratura sono presenti pochi studi sul significato prognostico dell'ABPM in termini di rischio CV nei pazienti con IRC. Studi osservazionali hanno dimostrato che l'ipertrofia ventricolare sinistra, *marker* surrogato di danno d'organo, si correla meglio all'ABP rispetto alla misurazione convenzionale in diverse popolazioni nefropatiche (29).

In un solo studio è stato valutato il ruolo dell'ABPM nel predire gli *endpoint* cardiovascolari. In questo studio prospettico si dimostrava che il rischio di un evento cardiovascolare (morte, infarto del miocardio e ictus) era significativamente più elevato quando la PA era ottenuta mediante ABPM rispetto a quando veniva rilevata con la tecnica tradizionale. Tuttavia, il maggior potere predittivo dell'ABPM scompariva dopo aggiustamento per i principali fattori di rischio, non risultando, pertanto, un fattore indipendente. Allo stesso modo si definiva anche il ruolo prognostico dell'alterazione del ritmo circadiano, osservando che il *non dipping status* era associato ad un più alto rischio cardiovascolare, ma non quando veniva aggiustato per gli altri fattori di rischio (11).

In uno studio recente è stato riportato che esiste una correlazione tra AASl e funzione renale. In particolare, è stato riportato che in una *coorte* di 168 pazienti con ipertensione sostenuta non trattati i pazienti con AASl più elevato presentavano più alta escrezione di proteine urinarie e più bassa *clearance* della creatinina stimata con metodo di *Cockcroft-Gault* (30).

### LIMITI DELL'ABPM

L'ABPM risulta tuttavia gravata da alcuni limiti. In primo luogo, l'elevato costo rispetto alla tecnica tradizionale, per cui risulta opportuno disporre della misurazione giornaliera solo in particolari condizioni cliniche e in selezionate categorie di pazienti a rischio. In un nostro recente studio eseguito su una *coorte* di 290 pazienti con IRC sottoposti ad ABPM, abbiamo valutato i fattori associati ad ipertensione vera anziché ipertensione da camice. In particolare è stato riscontrato che pazienti con valori di OBP elevati (> 140 mmHg), con ipertrofia ventricolare sinistra e proteinuria avevano una probabilità maggiore di avere ipertensione vera (17). È bene, tra l'altro, tener presente che una valida alternativa può essere considerata dalla misurazione domiciliare della PA (*Home Blood Pressure*, HBP) che secondo i lavori di Agarwal migliora la predittività degli eventi cardiovascolari rispetto alla misurazione tradizionale, seppure con potere inferiore all'ABPM (7, 9). Tuttavia, informazioni sull'ipertensione notturna, che rappresenta un ben definito fattore di rischio, possono essere ottenute solo mediante ABP.

D'altro canto, è stato riscontrato che i profili pressori descritti con l'ABPM sono spesso non riproducibili nello stesso paziente, in particolare il fenomeno del *non dipping*, sia negli ipertesi essenziali (31), che in alcuni sottogruppi di ipertesi nefropatici (32). Infine è bene tener presente che attualmente la maggior parte dei dati riguardanti i benefici correlati ad una PA ben controllata sono basati su misurazioni praticate con la metodica tradizionale.

Questi limiti, insieme alle problematiche economico-organizzative, possono spiegare la ridotta implementazione di questo strumento diagnostico nella pratica clinica.

#### TEST DI VERIFICA

##### 7) Il fenomeno del *non dipping* nell'IRC si associa a:

- Miglioramento della funzione renale
- Aumento della progressione dell'IRC
- Riduzione della proteinuria
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

##### 8) La prevalenza del *non dipping* in IRC:

- 10-20%
- 20-30%
- 30-40%
- 40-50%
- Nessuna delle precedenti.

## CONCLUSIONI

A differenza di quanto dimostrato nella popolazione generale e ipertesa, nell'IRC non sono presenti ancora studi prognostici longitudinali definitivi che dimostrino la superiorità dell'ABPM rispetto alla misurazione clinica, in termini di progressione della malattia renale e ancor più di prognosi cardiovascolare. La maggior parte delle informazioni su questo tema ci sono fornite dagli studi eseguiti dal gruppo di Agarwal su una popolazione selezionata (prevalenza di sesso maschile, 20% razza afro-americana, BMI medio > 30) con elevata mortalità, date le peculiari caratteristiche cliniche. Inoltre in questi lavori è presa in considerazione solo la pressione sistolica, utilizzando, peraltro, limiti di normalità (< 130 mmHg) convalidati solo per la misurazione clinica convenzionale. È auspicabile pertanto che ulteriori studi siano condotti in questa direzione, dato che il miglior controllo della PA rappresenta il principale strumento terapeutico per ridurre la progressione dell'IRC e il rischio cardiovascolare.

## RIASSUNTO

*Nell'IRC, il controllo ottimale della PA rappresenta il principale obiettivo per rallentare la progressione renale e ridurre il rischio cardiovascolare. Il monitoraggio della PA è un valido strumento per definire la prognosi e la terapia dell'ipertensione. Infatti, consente la diagnosi di profili pressori, come l'ipertensione da camice e permette di conseguenza una migliore definizione del profilo di rischio cardio-vascolare. Attraverso la descrizione del ritmo circadiano della PA, l'ABPM permette di indagare sulla presenza del fisiologico calo notturno (dipping status). I pazienti sono considerati non-dipper se la PA notturna non si riduce del 10-20% rispetto a quella diurna, che è definita da un rapporto ABP notturna/ABP diurna maggiore di 0.9. Studi longitudinali hanno dimostrato che il non dipping status è associato ad un incremento della morbilità e mortalità cardio-vascolare nella popolazione generale ed ipertesa. Abbiamo, al confronto, meno informazioni sull'impiego dell'ABPM nell'IRC. Non è noto, infatti, se nei pazienti nefropatici l'ABPM predica meglio gli outcomes cardiovascolari rispetto alla misurazione convenzionale. Tuttavia, recentemente, è stato dimostrato che il mancato calo pressorio notturno è associato ad un più elevato rischio dell'evento dialisi e più rapida progressione della malattia renale, indipendentemente dal controllo della PA.*

## BIBLIOGRAFIA

- Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al., for the RENAAL Study Group. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy. Results from the RENAAL Study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1555-65.
- Jafar TH, Stark PC, Schmidt CH, et al., for the AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-53.
- Go SA, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith TH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-63.
- Thompson AM, Pickering TG. The role of ambulatory blood pressure monitoring in chronic and end-stage renal disease. *Kidney Int* 2006; 70: 1000-7.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407-15.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure in predicting mortality in Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2005; 46: 156-61.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs. ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539-46.
- Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 406-11.
- Davidson MB, Hix JK, Donald G, et al. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Int Med* 2006; 166: 846-52.
- Agarwal R, Andersen MJ. Blood pressure recordings within and outside the clinic and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 24: 2033-8.
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21:821-48.
- Little P, Barnett J, Barnsley L, et al. Comparison of agreement between different measures of blood pressure in primary care and daytime ambulatory blood pressure. *BMJ* 2002; 325: 354.
- Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. *Systolic Hypertension*

- in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000; 102: 139-44.
15. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, et al. Short and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 203-8.
  16. Redon J, Campos C, Narciso ML, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 12-8.
  17. Minutolo R, Borrelli S, Scigliano R, et al. Prevalence and clinical correlates of white coat hypertension in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007. (Epub ahead of print)
  18. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291: 342-9.
  19. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20: 2183-9.
  20. Dolan E, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2006; 47: 365-70.
  21. Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, et al. Ambulatory arterial stiffness index and 24 hour ambulatory pulse pressure as predictor of mortality in Ohasama, Japan. *Stroke* 2007. (Epub ahead of print).
  22. Agarwal R, Andersen MJ. Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertension* 2006; 46: 514-20.
  23. Timio M, Venanzi S, Lolli S, et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995; 43: 382-7.
  24. Farmer CK, Goldsmith DJ, Quin JD, et al. Progression of diabetic nephropathy-is diurnal blood pressure rhythm as important as absolute blood pressure level? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 635-9.
  25. Csiky B, Kovacs T, Wagner L, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 86-90.
  26. Tripepi G, Fagugli RM, Dattilo P, et al. Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and of night/day ratio in nondiabetic, cardiovascular events-free hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68: 1294-302.
  27. Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, et al. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from non-dipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997; 96: 1859-62.
  28. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from non-dipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1635-8.
  29. Peixoto AJ, White WB. Ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal disease: technical aspects and clinical relevance. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 507-16.
  30. Ratto E, Leoncini G, Viazzi F. Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension. *J Hypertension* 2006; 24: 2033-8.
  31. Cuspidi C, Meani S, Sala C, et al. How reliable is isolated clinical hypertension defined by a single 24-h ambulatory blood pressure monitoring? *J Hypertension* 2007; 25: 315-20.
  32. Covic A, Mititiuc I, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The reproducibility of the circadian BP rhythm in treated hypertensive patients with polycystic kidney disease and mild chronic renal impairment—a prospective ABPM study. *J Nephrol* 2002; 15: 497-506.